

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2005年6月16日 (16.06.2005)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2005/053707 A1

(51)国際特許分類⁷: A61K 31/5575, 31/427,
31/559, 31/429, A61P 9/00, 13/10, 15/10, 25/00, 29/00,
43/00, C07D 277/56, 515/18, 417/12, C07C 405/00

(21)国際出願番号: PCT/JP2004/017961

(22)国際出願日: 2004年12月2日 (02.12.2004)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2003-407675 2003年12月5日 (05.12.2003) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号 Osaka (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 大元 和之 (OHMOTO, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 木下 晶博 (KINOSHITA, Akihiro) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 鎌中 喜久 (KAMANAKA, Yoshihisa) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 松屋 秀和 (MATSUYA, Hidekazu) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74)代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番27号 桜橋千代田ビル5階 Osaka (JP).

(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て(規則4.17(ii)) USのみのための発明者である旨の申立て(規則4.17(iv))

BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84)指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

- AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て(規則4.17(ii)) USのみのための発明者である旨の申立て(規則4.17(iv))

添付公開書類:

- 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(54) Title: BLOOD FLOW PROMOTERS FOR CAUDA EQUINA TISSUES

(54)発明の名称: 馬尾神経組織血流増加剤

(57)Abstract: It is intended to provide highly safe and efficacious blood flow promoters for cauda equina tissues. Among prostaglandin-like compounds having a weak hypotensive effect, compounds having an effect of promoting the blood flow in cauda equina tissues (excluding limaprost) are useful as highly safe blood flow promoters for cauda equina tissues and, therefore, are efficacious in preventing and/or treating lumbar pain, lower limb pain, lower limb palsy, intermittent claudication, vesicorectal failure, hypogonadism, etc. caused by cauda equina injuries.

(57)要約: 安全性が高く、かつ有効な馬尾神経組織血流増加剤を提供すること。 血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物のうち、馬尾神経組織血流増加作用を有する化合物(ただし、リマプロストを除く。)は、安全性の高い馬尾神経組織血流増加剤として有用である。したがって、例えば馬尾神経障害による腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、又は性機能不全等の予防及び/又は治療に有用である。

WO 2005/053707 A1

明細書

馬尾神経組織血流増加剤

技術分野

[0001] 本発明は、血圧降下作用の弱い馬尾神経組織血流増加剤に関する。

背景技術

[0002] 脊柱管は、前方(腹側)は椎体と椎間板、側方は椎弓根、後方(背側)は椎間関節と椎弓、棘突起から成り立つ。これら前方、側方及び後方の各要素に取り囲まれた内部スペースを脊柱管という。脊髄は、この脊柱管内におさまっており、第1腰椎あたりから下では馬の尻尾様の馬尾神経となる。脊柱管狭窄などにより馬尾が圧迫され、脊柱管内を走行する馬尾神経に栄養を供給している血管の血液循環が悪くなると、神経機能の障害が起こり、腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、又は性機能不全等の症状を呈する。

一方、プロスタグランジン(以下、PGと略記することもある。)は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、その作用は、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用又は利尿作用等を有していることが知られている。

近年の研究の中で、PGE受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点では知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、EP1、EP2、EP3又はEP4と呼ばれている(Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379–391 (1995))。

[0003] 欧州特許出願公開第860430号明細書記載のプロスタグランジン様化合物はEP2アゴニスト作用を有することが知られており、免疫疾患、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、早産、流産又は縁内障等の網膜神経障害等に対する予防及び／又は治療に有用であることが開示されている(特許文献1参照。)。

また国際公開第98/34916号パンフレット記載のプロスタグランジン様化合物はEP3アゴニスト作用を有することが知られており、肝疾患、腎疾患、脾炎又は心筋梗塞などに対する予防及び／又は治療に有用であることが開示されている(特許文献2参

照。)。

[0004] また国際公開第2003／74483号パンフレット記載のプロスタグラジン様化合物はEP2アゴニスト作用を有することが知られており、免疫疾患、アレルギー性疾患、神経細胞死、月経困難症、早産、流産、禿頭症、網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、肝硬変、ショック、腎炎、腎不全、循環器系疾患、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全又は骨疾患の予防及び／又は治療に有用であることが開示されている(特許文献3参照)。

しかし、プロスタグラジン様化合物が血圧に影響なく馬尾神経組織血流を増加させることは記載も示唆もない。

特許文献1:欧州特許出願公開第860430号明細書。

特許文献2:国際公開第98／34916号パンフレット。

特許文献3:国際公開第03／74483号パンフレット。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 馬尾神経障害による腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、又は性機能不全等の症状を改善するため、安全性が高くかつ有効な馬尾神経組織血流増加剤が切望されている。

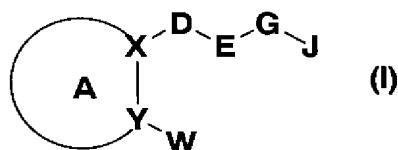
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは鋭意研究した結果、プロスタグラジン様化合物が、馬尾神経組織血流増加剤として有用であり、腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、又は性機能不全等の症状を改善することを見いだした。さらに、血圧降下作用の弱いプロスタグラジン様化合物は、従来のプロスタグラジン様化合物に認められる副作用としての血圧降下作用が少なく、安全かつ優れた馬尾神経組織血流増加剤であることを見出し、本発明を完成した。

[0007] すなわち本発明は、

1. 血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物(ただし、リマプロストを除く。)を含有してなる馬尾神経組織血流増加剤、
2. プロスタグランジン様化合物がEP2及び／又はEP3アゴニストである前記1記載の剤、
3. 腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、及び性機能不全から選択される1種以上を改善する前記1記載の剤、
4. プロスタグランジン様化合物が、一般式(I)

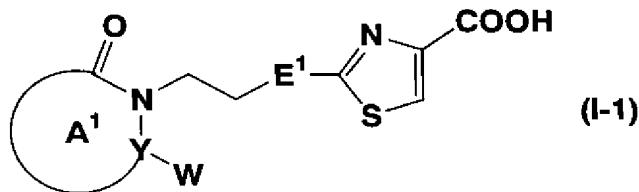
[化1]



(式中、環Aは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換基を有していてもよい5又は6員環状基を表し、X及びYはそれぞれ独立して窒素原子又は炭素原子を表し、Dは置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、Eは結合手、酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を表し、Gは結合手、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を表し、Jは保護されていてもよい酸性基を表し、Wは置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド、その溶媒和物又はそのプロドラッグ、又はそのシクロデキストリン包接化合物である前記1記載の剤、

5. 一般式(I)で示される化合物が、一般式(I-1)

[化2]

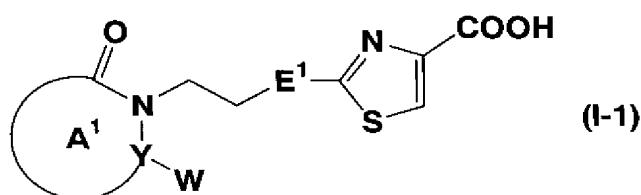


(式中、環A¹は置換基を有していてもよい5又は6員单環式含窒素複素環を表し、前記環A¹はさらに窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を含んでいてもよく、E¹は

酸化されていてよい硫黄原子を表し、Yは窒素原子又は炭素原子を、Wは置換基を有していてよい炭化水素基を表わす。)で示される化合物である前記4記載の剤、

6. 血圧降下作用の弱いプロスタグラジン様化合物(ただし、リマプロストを除く。)と、プロスタグラジン類、プロスタグラジン誘導体、非ステロイド系抗炎症薬、ビタミン剤、筋弛緩薬、抗うつ薬、一酸化窒素合成酵素阻害薬、アルドース還元酵素阻害薬、ポリADP-リボースポリメラーゼ阻害薬、興奮性アミノ酸受容体拮抗薬、ラジカルスカベンジャー、アストロサイト機能改善薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬及び免疫抑制薬から選択される一種以上とを組み合わせてなる医薬、
7. 血圧降下作用の弱いプロスタグラジン様化合物(ただし、リマプロストを除く。)の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、馬尾神経組織血流を増加させる方法、
8. 馬尾神経組織血流増加剤を製造するための、血圧降下作用の弱いプロスタグラジン様化合物(ただし、リマプロストを除く。)の使用、
9. 一般式(I-1)

[化3]



(式中、全ての記号は前記5と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド、その溶媒和物又はそのプロドラッグ、又はシクロデキストリン包接化合物、

10. 2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-1)、2-[2-{(4S)-4-{(1E, 3R)-8-フルオロ-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化

合物8-6)、2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メトキシプロピル)シクロブチル]-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-2)、2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(2-シクロヘキシルエチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-14)、2-{[2-((4S, 5S)-4-{(1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メトキシプロピル)シクロブチル]-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-6)、及び2-{[(2-((4S, 5S)-4-{(1E)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ノネニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45)から選択される前記9記載の化合物、

11. (2E)-7-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}-2-ヘプテン酸(化合物24)、(2E)-7-{(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ウンデセニル]-5-オキソシクロペンチル}-2-ヘプテン酸(化合物25)、(2E)-7-{(1R, 2S)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソ-3-シクロペンテニ-1-イル}-2-ヘプテン酸(化合物26)、2-{[(2-((1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物30)、2-{[(2-((1R, 2R)-2-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物30-1)、7-{(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}-6-オキソヘプタン酸(化合物31)、2-{[(2-((1R, 2R)-2-[(1E)-5-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペンテニル]-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物53)又は3-{2-[(2R)-2-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-5-オキソ-1-ピロリジニル)メチル]-1

, 3-チアゾール-4-イル}プロパン酸(化合物76)、その塩、そのN-オキシド、その溶媒和物又はそのプロドラッグ、又はシクロデキストリン包接化合物、に関する。

[0008] 一般式(I)で示される環Aは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含んでいてもよいが、環Aで表されるX及び/又はYが窒素原子である場合、環Aは、X及び/又はY以外にも、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよい。環Aで示される「5又は6員環」としては、例えば「5又は6員单環式炭素環」又は「5又は6員单環式複素環」等が挙げられる。「5又は6員单環式炭素環」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン又はベンゼン環等が挙げられる。「5又は6員单環式複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピラン、チオピラン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、テトラヒドロトリアジン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロインオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロインチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーアヒドロピリミジン、パーアヒドロピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーアヒドロオキセピン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロインオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロインチアゾール(インチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジ

アジン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン又はパーアヒドロトリアジン環等が挙げられる。また、(1R, 5S)-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン等の5又は6員の縮合環も「5又は6員環」に含まれる。環Aとして好ましくは、シクロペニタン、シクロペニテン、ピロリジン、イミダゾリジン、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロチアゾール、又は(1R, 5S)-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン環が挙げられる。

[0009] 一般式(I-1)で示される環A¹で表される「単環式含窒素複素環」は、さらに窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を含んでいてもよい。前記環A¹は、一般式(I-1)の環A¹において表示されている窒素原子及びY以外に、さらに窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を1～3個含んでいてもよい。「5又は6員単環式含窒素複素環」としては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーアヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、パーアヒドロピリダジン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロトリアジン、テトラヒドロチアジアゾール又はパーアヒドロトリアジン環等が挙げられる。

[0010] 環A¹として好ましくは、ピロリジン、イミダゾリジン、テトラヒドロオキサゾール又はテトラヒドロチアゾール環等が挙げられる。

環A又は環A¹は置換基を有していてもよい。置換基は置換可能な位置に1～5個、好ましくは1～3個有していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一又は異なっていてもよい。また、環A又は環A¹の置換基の数が2以上の場合、例えば、環A上の2つの置換基が環Aの原子と一緒にになって、環を形成していくてもよい(環A¹の場合も同様である。)。形成される環としては例えば、C3-7シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニチル、シクロヘキシリ、シクロ

ペンチル等)などが挙げられる。

[0011] 環A又は環A¹の置換基としては、例えば、(1)置換基を有していてもよい炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい複素環基、(3)保護基を有していてもよいアミノ基、(4)例えばメチルスルホニル又はエチルスルホニル等のC1—4アルキルスルホニル基、(5)フェニルスルホニル基、(6)例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素等のハロゲン原子、(7)カルボキシル基、(8)シアノ基、(9)ニトロ基、(10)オキソ基、(11)チオキソ基、(12)保護基を有していてもよい水酸基、(13)保護基を有していてもよいメルカプト基、(14)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(15)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(16)アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert—ブトキシカルボニル等のC1—6アルコキシカルボニル基等)、(17)スルホ基($-\text{SO}_3\text{H}$)、(18)スルフィノ基、(19)ホスホノ基、(20)アミジノ基、(21)イミノ基、(22)—B(OH)₂基又は(23)例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル又はブチリル等のC1—6アシル基等が挙げられる。

[0012] 環A又は環A¹の置換基としての「(1)置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば直鎖状又は分枝状の脂肪族炭化水素基;環状炭化水素基;例えばベンジル又はフェニルエチル等のC7—16アルキル基;例えばシクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、1—メチル—1—シクロヘキシルメチル、シクロブチルプロピル、シクロブチルプロペニル、シクロブチルブテニル、シクロペンチルプロピル又はシクロペンチルプロペニル等の(C3—8シクロアルキル)—(C1—8の脂肪族炭化水素)基等が挙げられる。「直鎖状又は分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、例えば「C1—12の脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、「C1—12の脂肪族炭化水素基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec—ブチル、tert—ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル又はドデシル基等のC1—12アルキル基;例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、ブタジエニル、ペントジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノ

ナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル又はドデカトリエニル基等のC2—12アルケニル基;例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、ブタジイニル、ペントジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル、ノナトリイニル、デカトリイニル、ウンデカトリイニル又はドデカトリイニル基等のC2—12アルキニル基等が挙げられる。「環状炭化水素」としては、「飽和環状炭化水素」又は「不飽和環状炭化水素」が挙げられる。「飽和環状炭化水素」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロ pentan、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン又はシクロpentadecan等のシクロアルカン、さらに、例えばパーキドロペントラレン、パーキドロアズレン、パーキドロインデン、パーキドロナフタレン、パーキドロヘプタレン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、アダマンタン又はノルアダマンタン等の「3—15員飽和環状炭化水素」等が挙げられる。「不飽和環状炭化水素」としては、例えばシクロpenten、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロpentadien、シクロヘキサジエン、シクロヘキサジエン又はシクロオクタジエン等のシクロアルケン、例えばベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン又はアントラセン等の芳香族炭化水素、さらに、例えばペントラレン、インデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、as—インダセン、s—インダセン、アセナフテン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-エン又はビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン等の「3—15員不飽和環状炭化水素」等が挙げられる。

[0013] 環A又は環A¹の置換基としての「置換基を有していてよい炭化水素基」における「置換基」としては、(1)置換基[例えば、アミノ基、スルホ基、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等;以下、ハロゲン原子において同様である。)、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、水酸基、C1—8アルコキシ基(例えば、メキ

シ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、シクロヘキシリメチルオキシ、ベンジルオキシ等)、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基等]を有していてもよい炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(2)置換基[例えば、炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、アミノ基、スルホ基、ハロゲン原子、カルボキシリ基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、水酸基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アセチル基等]を有していてもよい複素環基(ここで、この「複素環」は、環A又は環A¹の置換基としての「複素環」と同じ意味を表わす。)、(3)アミノ基、(4)例えばアセチルアミノ又はプロピオニルアミノ等のC1-6アシルアミノ、(5)例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシリアミノ、1-カルバモイル-2-シクロヘキシリエチルアミノ、N-ブチル-N-シクロヘキシリメチルアミノ、フェニルアミノ又はブトキシフェニルアミノ等の炭化水素基で置換された第1又は第2アミノ基[ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わし、C1-4アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、オキソ、アミノ、カルバモイル等で置換されていてもよい。]、(6)例えばメチルスルホニルアミノ又はエチルスルホニルアミノ等のC1-4アルキルスルホニルアミノ基、(7)フェニルスルホニルアミノ基、(8)例えばメチルスルホニル又はエチルスルホニル等のC1-4アルキルスルホニル基、(9)フェニルスルホニル基、(10)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(11)カルボキシリ基、(12)シアノ基、(13)ニトロ基、(14)オキソ基、(15)チオキソ基、(16)水酸基、(17)例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、シクロヘキシリメチルオキシ又はベンジルオキシ等のC1-8アルコキシ基(ここで、該アルコキシ基はハロゲン原子等で置換されていてもよい。)、(18)例えばシクロヘキシリオキシ等のC3-8シクロアルコキシ基(ここで、該C3-8シクロアルコキシ基はハロゲン原子等で置換されていてもよい。)、(19)例えばメチル基又はハロゲン原子等で置換されていてもよいフェノキシ基、(20)メルカプト基、(21)例えばメチルチオ、エチルチオ、ブ

ロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ又はtert-ブチルチオ等のC1-4アルキルチオ基、(22)フェニルチオ基、(23)カルバモイル基、(24)例えばN-ブチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシリメチルアミノカルボニル、N-ブチル-N-シクロヘキシリメチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシリアミノカルボニル又はフェニルアミノカルボニル等のC1-8炭化水素基で置換されたアミノカルボニル基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(25)スルファモイル基、(26)例えばメチルアミノスルホニル等の炭化水素基で置換されたアミノスルホニル基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(27)例えばジメチルアミノエチルアミノスルホニル又はジメチルアミノプロピルアミノスルホニル等のアミノ基で置換された炭化水素基によって置換されたアミノスルホニル基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(28)例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又はtert-ブトキシカルボニル等のC1-6アルコキシカルボニル基、(29)スルホ基($-SO_3H$)、(30)スルフィノ基、(31)ホスホノ基、(32)アミジノ基、(33)イミノ基、(34) $-B(OH)_2$ 基、(35)例えばメチルスルフィニル又はエチルスルフィニル等のC1-4アルキルスルフィニル基、(36)例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル又はブチリル等のC1-6アシル基、(37)ベンゾイル基、(38)ヒドロキシイミノ基、又は(39)例えばメチルオキシイミノ又はエチルオキシイミノ等のアルキルオキシイミノ基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、前記(1)から(39)から選ばれた1ないし5個の置換基を有していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一又は異なっていてもよい。また、2つの置換基が炭化水素基上の炭素原子と一緒にになって環を形成していてもよい。

[0014] 環A又は環A¹の置換基としての「(2)置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1-7個のヘテロ原子を含んでいてもよい单環、二環又は三環式複素環を表わす。「複素環」としては、例えば「3-15員不饱和单環、二環又は三環式複素環」又は「3-15員飽和单環、二環又は三環式複素環」等が挙げられる。

「3-15員不饱和单環、二環又は三環式複素環」としては例えばピロール、イミダゾ

ール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール又はチアジアゾール環等の芳香族单環式複素環；例えば、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン又はペリミジン環等の芳香族縮合複素環；例えばアゼピン、ジアゼピン、ピラン、オキセピン、チオピラン、チエピン、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドリジン、ジチアナフタレン、キノリジン、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、キサンテン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、テトラヒドロトリアジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、

テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロ- β -カルボリン、テトラヒドロ- β -カルボリン、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3', 4':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン環等の非芳香族不飽和複素環等が挙げられる。また、「3-15員飽和单環、二環又は三環式複素環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゾシン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、パーヒドロチエピン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、パーヒドロベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフ

エン、ペーヒドロインダゾール、ペーヒドロキノリン、ペーヒドロイソキノリン、ペーヒドロフタラジン、ペーヒドロナフチリジン、ペーヒドロキノキサリン、ペーヒドロキナゾリン、ペーヒドロシンノリン、ペーヒドロベンゾオキサゾール、ペーヒドロベンゾチアゾール、ペーヒドロベンゾイミダゾール、ペーヒドロカルバゾール、ペーヒドロー β -カルボリン、ペーヒドロアクリジン、ペーヒドロジベンゾフラン、ペーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン又はジチアン環等が挙げられる。

[0015] 環A又は環A¹の置換基としての「(2)置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、例えば、炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、アミノ基、スルホ基、ハロゲン原子、カルボキシリ基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、水酸基、メキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメキシ基又はアセチル基等が挙げられる。「(2)置換基を有していてもよい複素環基」は、前記から選ばれた1～5個の置換基を有していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一又は異なっていてもよい。

環A又は環A¹の置換基としての「(3)保護基を有していてもよいアミノ基」における「保護基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、スルホ基又は置換基を有していてもよい炭化水素基と結合したスルホニル基等が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記環A又は環A¹の置換基としての「(1)置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

[0016] 環A又は環A¹の置換基としての「(12)保護基を有していてもよい水酸基」又は「(13)保護基を有していてもよいメルカプト基」における「保護基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記環A又は環A¹の置換基としての「(1)置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

環A又は環A¹の置換基としての「(14)置換基を有していてもよいカルバモイル基」又は「(15)置換基を有していてもよいスルファモイル基」における「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記環A又は環A¹の置換基としての「(1)置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

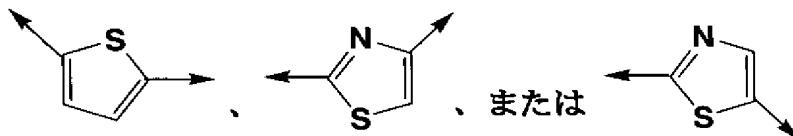
[0017] 環A又は環A¹の置換基として好ましくは、メチル、エチル、プロピル又はブチル等のC1—4アルキル基、オキソ基、水酸基又はハロゲン原子が挙げられる。

D又はGで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば2価の直鎖状又は分枝状の脂肪族炭化水素基等が挙げられる。「直鎖状又は分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、例えば「C1—8の脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、「C1—8の脂肪族炭化水素基」としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、sec—ブチレン、tert—ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン又はオクチレン等のC1—8アルキレン基、例えばビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ブタジエニレン、ペンタジエニレン、ヘキサジエニレン、ヘプタジエニレン、オクタジエニレン、ヘキサトリエニレン、ヘプタトリエニレン又はオクタトリエニレン等のC2—8アルケニレン基、例えばエチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ブタジイニレン、ペンタジイニレン、ヘキサジイニレン、ヘプタジイニレン、オクタジイニレン、ヘキサトリイニレン、ヘプタトリイニレン又はオクタトリイニレン等のC2—8アルキニレン基等が挙げられる。この「炭化水素基」は前記環A又は環A¹の置換基としての「(1)置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」で置換されていてもよい。

[0018] Dとして好ましくは、例えば、C1—6アルキレン基又はC2—6アルキレン基等が挙げられる。

Gで示される「複素環基」は前記環A又は環A¹の置換基としての「複素環基」と同じ意味を表わし、好ましくは、例えば

[化4]



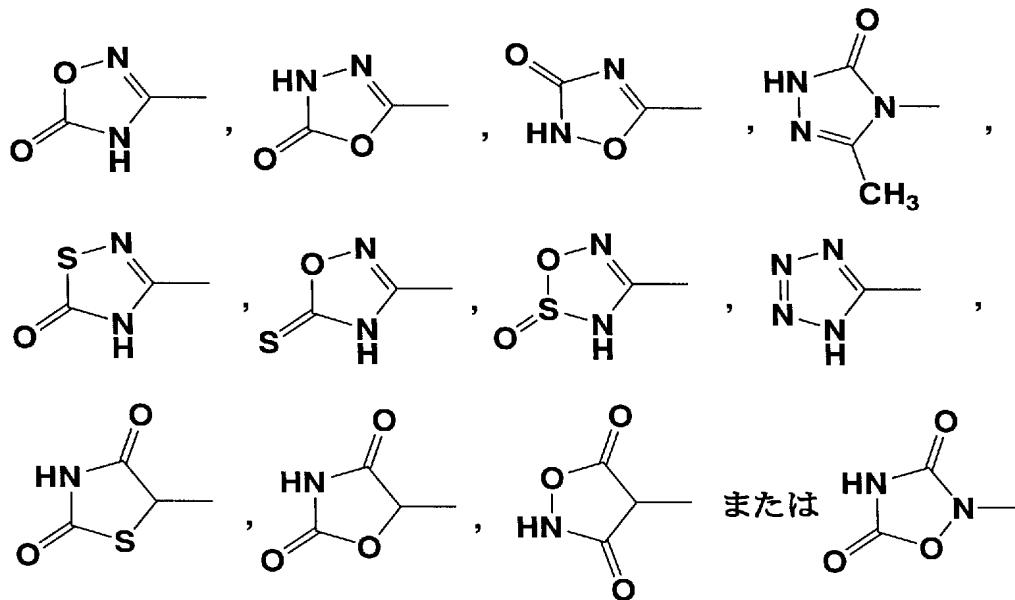
(矢印はE及びJとの結合部位を表わす。)等が挙げられる。

Eで示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、例えば—S—、—SO—又は—SO₂—等が挙げられる。Eとしては、酸化されていてもよい硫黄原子が好ましく、さらに

好ましくは-S-又はSO₂-が挙げられる。

[0019] Jで示される「保護されていてもよい酸性基」の「酸性基」としては「保護基」によって保護されていてもよい「酸性基」を表わし、「酸性基」としては、例えばカルボキシ(-C OOH)、スルホ(-SO₃H)、スルフィノ(-SO₂H)、スルホニアミド(-SO₂NH₂又はNR¹⁰¹SO₃H(R¹⁰¹は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。))、ホスホノ(-PO(OH)₂)、フェノール(-C₆H₄OH)又は脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種ブレンステッド酸を表わす。「ブレンステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを示す。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば

[化5]



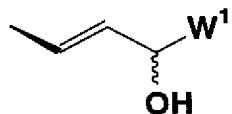
等が挙げられる。好ましい「酸性基」としては、例えばカルボキシ等が挙げられる。

[0020] また、「保護基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、炭素数1ないし6のアルコキシ又は保護基を有していてもよいアミノ基等が挙げられる。好ましい保護基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル又はtert-ブチル等が挙げられる。

Wで示される「(1)置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記環A又は環A¹の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

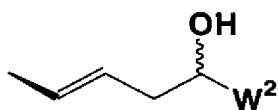
Wとして好ましくは、例えば、

[化6]



(式中、W¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。)又は、

[化7]

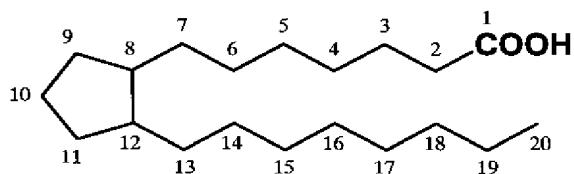


(式中、W²は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。)が挙げられる。

本明細書中、「血圧降下作用の弱い」化合物としては、馬尾血流を有意に増加させる濃度において、例えば、血圧を約20mmHg以上、好ましくは約10mmHg以上下げない化合物のことを指す。

[0021] 本明細書中、「プロスタグラジン様化合物」とは、例えば、炭素数20個のモノカルボン酸(プロスタン酸)、すなわち、

[化8]

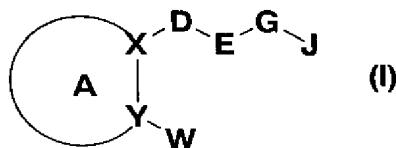


で示される基本骨格を持つ化合物が挙げられる。例えば、前記の骨格に二重結合や水酸基等が加わった不飽和脂肪酸化合物、例えば、8位又は12位等の炭素原子が窒素原子に変換された化合物;例えば5位又は10位等の炭素原子が酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子に変換された化合物;又は任意の位置にオキソ基、水酸基又は炭化水素基等の置換基(置換基は任意の置換基であり、2つの置換基が基本骨格上の原子と一緒にになって、環を形成していてもよい。)を有する化合物等が「プロスタグラジン様化合物」に含まれる。さらに、それ自体プロスタグラジン様作用を有する化合物、プロスタグラジンの合成促進もしくは分解阻止等の作用を有するか又はそれらの作用により、プロスタグラジン作用を増強する化合物、又はプロ

ロスタグラジンの合成抑制もしくは分解促進等の作用を有するか又はそれらの作用により、プロスタグラジン作用を抑制する化合物等を表わす。プロスタグラジン様化合物としては、例えば、欧州特許出願公開第860430号、国際公開第99/33794号、欧州特許出願公開第974580号、国際公開第2003/74483号、国際公開第95/19964号、米国特許第5698598号、米国特許第6376533号、国際公開第98/28264号、国際公開第99/19300号、欧州特許出願公開第0911321号、又は国際公開第98/58911号明細書に記載された化合物、及びAH-13205、CP-533536、ブタプロスト、リオプロスト、ミソプロストール、AY23626、さらに、国際公開第98/34916号、特開平7-215929号、特開平8-239356号、国際公開第97/05091号、特開平07-233145号、特開平10-168056号、特開平11-012249号又は国際公開第99/25358号明細書に記載の化合物、及びTEI-3356、M&B-28767、GR63799X、SC-46275、エンプロスチル、サルプロストン、欧州特許出願公開第855389号、国際公開第99/02164号、国際公開第2000/03980号、米国特許第6043275号、国際公開第2000/15608号、国際公開第2000/54808号、欧州特許出願公開1110949号、国際公開第2001/37877号、国際公開第2001/49661号、国際公開第2001/66518号、国際公開第2002/24647号、国際公開第2002/42268号、国際公開第2003/007941号、国際公開第2003/008377号、国際公開第2003/009872号、国際公開第2003/035064号、国際公開第2003/053923号又は米国特許第6552067号明細書に記載の化合物等が挙げられる。

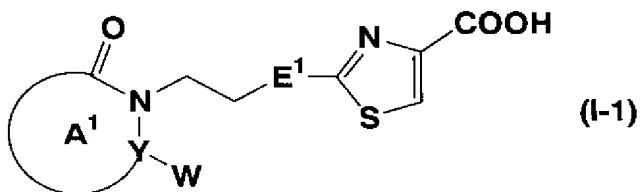
[0022] また、例えば、一般式(I)

[化9]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、好ましくは一般式(I-1)

[化10]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

実施例に記載した化合物はプロスタグランジン様化合物としてさらに好ましい。実施例に記載した化合物の中でも特に好ましい化合物としては、2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロプロピル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-1)、2-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3R)-8-フルオロ-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-6)、(2E)-7-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペニチル}-2-ヘプテン酸(化合物24)、(2E)-7-{(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ウンデセニル]-5-オキソシクロペニチル}-2-ヘプテン酸(化合物25)、(2E)-7-{(1R, 2S)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソ-3-シクロペニチル}-2-ヘプテン酸(化合物26)、2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メキシプロピル)シクロブチル]-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-2)、2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(2-シクロヘキシルエチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-14)、2-{[2-((4S, 5S)-4-{(1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メキシプロピル)シクロブチル]-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-6)、2-{(2-{(4S, 5S)-4-[(1E)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ノネニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジ

ン-3-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45)、
2-[(2-{ (1R, 2R)-2-[(1E)-5-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペ
ンテニル]-5-オキソシクロヘンチル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-
カルボン酸(化合物53)、2-[(2-{ (4S)-4-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメ
チル-1-オクテニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)スルファニ
ル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8)、2-[(2-{ (4S)-4-[(1E, 3S,
5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イ
ル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-3)、2-{ [2
-((2R)-2-{ (1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ
-1-プロペニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾ
ール-4-カルボン酸(化合物9-6)、2-[(2-{ (1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒ
ドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロヘンチル}エチル)スルファニル]-
1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物30)、2-[(2-{ (1R, 2R)-2-[(1E, 3R)
)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-5-オキソシクロヘンチル}エチル)
スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物30-1)、7-{ (1R, 2R, 3
R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-
オキソシクロヘンチル}-6-オキソヘプタン酸(化合物31)、2-[(2-{ (4S)-4-[(1
E, 3R)-3-(1-ブチルシクロブチル)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]-2-オキソ-1
, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン
酸(化合物32-1)、2-{ [2-((4S)-4-{ (1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(2-フェ
ニルエチル)シクロブチル]-1-プロペニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イ
ル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-4)、2-{ [2-
((4S)-4-{ (1E)-3-[1-(2-エトキシエチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-
プロペニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3
-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-5)、2-{ [2-((4S)-4-{ (1E, 3R)-3-ヒ
ドロキシ-3-[1-(2-メトキシエチル)シクロブチル]-1-プロペニル]-2-オキソ-1,
3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン
酸(化合物32-10)、2-{ [2-((4S)-4-{ (1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(4-メ

チルペニチル)シクロブチル]-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-11)、2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(5-フルオロペニチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-17)、2-{[(2R)-2-[(1E)-3-ヒドロキシ-4-(2-メチルフェノキシ)-1-ブテニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物33-3)、2-{[(2-{(4S, 5S)-4-[(1E)-3-ヒドロキシ-7-メキシ-4, 4-ジメチル-1-ヘプテニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-7)、2-{[2-{(4S, 5S)-4-{(1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(4-メキシベンジル)シクロブチル]-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-10)、2-{[2-{(4S, 5S)-4-{(1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メキシプロピル)シクロペニチル]-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-12)、2-{[2-{(4S, 5S)-4-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メキシプロピル)シクロブチル]-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-13)、2-{[2-{(4S, 5S)-4-{(1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(4-メチル-3-ペニテニル)シクロブチル]-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-14)、2-{[(2-{(4S)-4-[(1E)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ノネニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-2)、2-{[(2-{(4S)-4-[(1E)-5-シクロヘキシリ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペニテニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-3)、2-{[(2-{(4S)-2-オキソ-4-[(1E)-8, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール

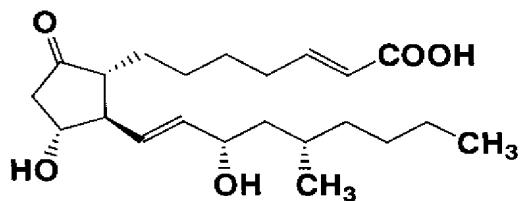
—4—カルボン酸(化合物45—4)、2—[(2—{(4S, 5S)—4—[4—ヒドロキシ—7—メトキシ—4—メチル—1—ヘプテニル]—5—メチル—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸(化合物45—6)、2—[(2—{(4S, 5S)—4—[(1E)—4—ヒドロキシ—4—メチル—1—オクテニル]—5—メチル—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸(化合物45—7)、2—[(2—{(4S, 5S)—4—[(1E)—4—ヒドロキシ—4—メチル—1—デセニル]—5—メチル—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸(化合物45—8)、2—[(2—{(4S, 5S)—4—[(1E)—4—ヒドロキシ—4—メチル—1—ペンテニル]—5—メチル—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸(化合物45—12)、2—[(2—{(4S, 5S)—4—[(1E)—10—フルオロ—4—ヒドロキシ—4—メチル—1—デセニル]—5—メチル—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸(化合物45—14)、2—[(2—{(4S, 5S)—4—[(1E, 6E)—4—ヒドロキシ—4—メチル—1, 6—ノナジエニル]—5—メチル—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸(化合物45—15)、2—[(2—{(4S, 5S)—4—[(1E)—5—シクロブチル—4—ヒドロキシ—4—メチル—1—ペンテニル]—5—メチル—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸(化合物45—17)、2—[(2—{(4S, 5S)—4—[(1E)—5—シクロプロピル—4—ヒドロキシ—4—メチル—1—ペンテニル]—5—メチル—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸(化合物45—18)、2—[(2—{(4S, 5S)—4—[(1E)—4—ヒドロキシ—1—ノネニル]—5—メチル—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸(化合物45—22)、2—[(2—{(4S, 5S)—4—[3—(1—ブチルシクロブチル)—3—ヒドロキシプロピル]—5—メチル—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸(化合物46)、2—[(2—{(1R, 2R)—2—[(1E)—4—ヒドロキシ—4—メチル—1—ノネニル]—5—オキソシクロペンチル}エチル)スルファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸(化合物57)、2—{[2—((4S)—4—{(1E, 3R)—3—[1—

(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルホニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物63)、2-[(2-{ (4S)-2-オキソ-4-[(1E, 4S)-8, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物65-2)又は3-{2-[(2R)-2-{ (1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-5-オキソ-1-ピロリジニル)メチル]-1, 3-チアゾール-4-イル}プロパン酸(化合物76)等が挙げられる。

また、とりわけ好ましい化合物としては、化合物8-1、化合物8-6、化合物24、化合物25、化合物26、化合物30、化合物30-1、化合物31、化合物32-2、化合物34-6、化合物32-14、化合物45、化合物53又は化合物76等が挙げられる。

[0023] 本明細書中、リマプロストとは、下記式、

[化11]



で示される化合物であり、化学名は(E)-7-[(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(3S, 5S)-(E)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル]-2-ヘプタン酸である。リマプロストを有効成分として含有するリマプロスト アルファデクス錠は閉塞性血栓血管炎や腰部脊柱管狭窄症等の症状改善に有効な薬剤として販売されている。

[0024] 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

[化12]



は紙面の向こう側(すなわち α -配置)に結合していることを表わし、

[化13]

は紙面の手前側(すなわち β -配置)に結合していることを表わし、

[化14]



は α -配置、 β -配置又はそれらの任意の混合物であることを表わし、

[化15]



は、 α -配置と β -配置の任意の混合物であることを表わす。

例えば、一般式(I)又は、(I-1)中、X-Dの結合又はY-Wの結合は、上記の α -配置、 β -配置又はそれらの混合物を表わしていてもよい。

[0025] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基には直鎖のもの及び分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物又はラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。本発明の光学活性な化合物は、100%純粋なものだけでなく、50%未満のその他の光学異性体が含まれていてもよい。

[0026] 塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロヘンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩又は酸付加塩等が挙げられる。

前記酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩

酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩もしくは硝酸塩のような無機酸塩、又は酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオニ酸塩、グルクロン酸塩もしくはグルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

[0027] 本発明化合物又はそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水又はアルコール系の溶媒(例えば、エタノール等)のような溶媒和物が挙げられる。

本発明化合物又はそれらの薬理学的に許容される塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物又はそれらの薬理学的に許容される塩が挙げられる。

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、本発明化合物の窒素原子が、R⁰基によって四級化されたものを表わす。

R⁰基は、C1～8アルキル基又はフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。

[0028] 本発明化合物は任意の方法でN—オキシドにすることができる。N—オキシドとは、本発明化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

本発明化合物は、α—、β—あるいはγ—シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭50—3362号、同52—31404号又は同61—52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

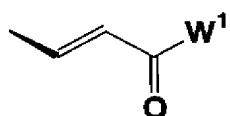
[0029] また、本発明化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により本発明化合物に変換する化合物をいう。本発明化合物のプロドラッグとしては、本発明化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例、本発明化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペニチルアミノカルボニル化、(5—メチル—2—オキソ—1, 3—ジオキソレン—4—イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert—ブチル化された化合物など);本発明化合物が水酸基

を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例、本発明化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパンオイル化、ピバロイル化、サクシニル化、スマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など);本発明化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例、本発明化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエ斯特化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など);等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、本発明化合物のプロドラッグは水和物及び非水和物のいずれであってもよい。また、本発明化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163~198頁に記載されているような、生理的条件で本発明化合物に変化するものであってもよい。さらに、本発明化合物は同位元素(例えば³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I等)などで標識されていてもよい。

[0030] [本発明化合物の製造方法]

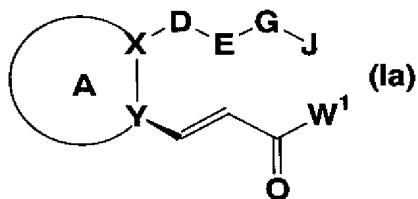
一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、特開昭52-27753号明細書、特開昭55-100360号明細書、国際公開第2003/74483号明細書、Synlett 2002, No. 1, 239-242又はComprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法、以下に示す方法、又は実施例に示す方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで製造することができる。

[0031] 例えば、一般式(I)で示される化合物のうち、Wが
[化16]



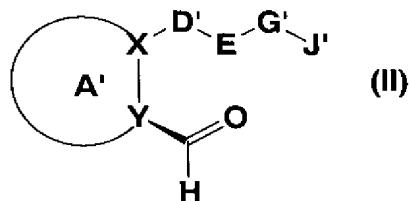
(式中、W¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。)である化合物、すなわち一般式(Ia)

[化17]



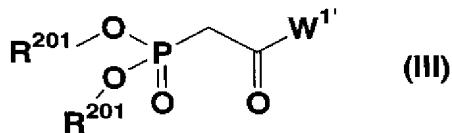
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(II)

[化18]



(式中、環A'、D'、G'及びJ'はそれぞれ環A、D、G及びJと同じ意味を表わす。ただし、環A'、D'、G'及びJ'がカルボキシル基、水酸基、アミノ基又はチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物と、一般式(III)

[化19]



(式中、R²⁰¹はC1-4アルキルを表わし、W^{1'}はW¹と同じ意味を表わす。ただし、W^{1'}がカルボキシル基、水酸基、アミノ基又はチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護基で保護されているものとする。)で示される化合物を下記の反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0032] 上記一般式(II)と(III)で示される化合物の反応は自体公知の方法で行うことができる

きる。該反応は、上記一般式(II)と(III)で示される化合物を、有機溶媒中、強塩基で処理することが好ましい。前記有機溶媒としては、例えば、無水テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド又はジオキサン等が挙げられる。前記強塩基としては、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムアミド又はtert-ブトキシカリウム等が挙げられる。反応温度は、約-15~30°Cが好ましい。

[0033] 上記カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、tert-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基又はフェナシル基等が挙げられる。

上記水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TES)基、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基又は2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

上記アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、p-メキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基又は2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

上記チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メキシベンジル基、メキシメチル(MOM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、ジフェニルメチル基又はアセチル(Ac)基が挙げられる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基又はチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

[0034] 保護基の脱保護反応は公知の方法により行うことができる。特にカルボキシル基、水酸基、アミノ基又はチオール基の保護基の脱保護反応はよく知られており、このよ

うな脱保護反応としては、例えば、

- (1)アルカリ加水分解、
- (2)酸性条件下における脱保護反応、
- (3)加水素分解による脱保護反応、
- (4)シリル基の脱保護反応、
- (5)金属を用いた脱保護反応、
- (6)金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

[0035] これら的方法を具体的に説明すると、

(1)アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)又は炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、約0～40°Cの温度で行なうのが好ましい。

(2)酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トル酸等)、又は無機酸(例えば、塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(例えば、臭化水素／酢酸等)中、約0～100°Cの温度で行なうのが好ましい。

[0036] (3)加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(例えば、エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(例えば、アセトニトリル等)、アミド系(例えば、ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸又はそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧又は加圧下の水素雰囲気下又はギ酸アンモニウム存在下、約0～200°Cの温度で行なうのが好ましい。

(4)シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(例えば、テトラヒド

ロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、約0～40°Cの温度で行なうのが好ましい。

[0037] (5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(例えば、酢酸、pH約4.2～7.2の緩衝液又はそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、約0～40°Cの温度で行なうのが好ましい。

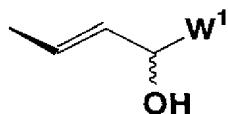
(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水又はそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(例えば、水素化トリプチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)及び／又は有機酸塩(例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスфин系試薬(例えば、トリフェニルホスфин等)の存在下又は非存在下、金属錯体[例えば、テトラキストリフェニルホスфинパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスфин)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスфин)ロジウム(I)等]を用いて、約0～40°Cの温度で行なうのが好ましい。

[0038] また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

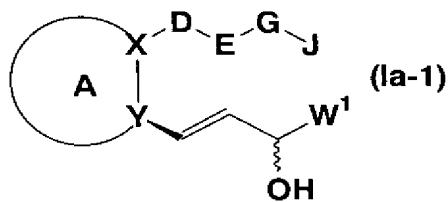
一般式(I)で示される化合物のうち、Wが

[化20]



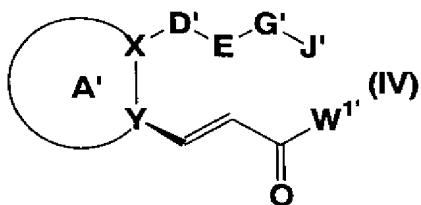
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)である化合物、すなわち、一般式(Ia-1)

[化21]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(I V)

[化22]



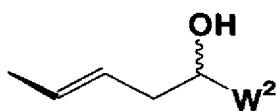
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0039] 上記還元反応は自体公知の方法で行なうことができる。上記一般式(IV)で示される化合物を、有機溶媒中、還元剤で処理することが好ましい。前記有機溶媒としては、例えば、無水テトラヒドロフラン、メタノール又はジクロロメタン等が挙げられる。前記還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、ボランー–テトラヒドロフラン錯体又はボラン–ジメチルスルフィド錯体等が挙げられる。反応温度は、約–78–30°Cが好ましい。前記還元反応は、(R)–2–メチル–CBS–オキサザボロリジン又は(S)–2–メチル–CBS–オキサザボロリジンの存在下で行なってもよい。また、前記還元反応は、塩化ランタニド類の存在下で行なってもよい。かかる塩化ランタニド類としては三塩化セリウム、三塩化サマリウム、三塩化ユーロピウム等が挙げられ、特に三塩化セリウムが好ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

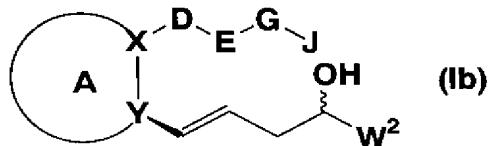
[0040] 一般式(I)で示される化合物のうち、Wが

[化23]



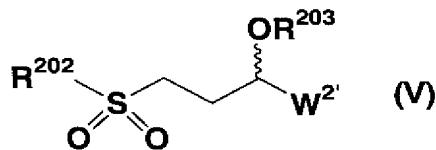
(式中、W²は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。)である化合物、すなわち、一般式(Ib)

[化24]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(II)で示される化合物と一般式(V)

[化25]



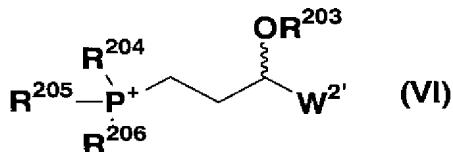
(式中、R²⁰²はアリール基(例えば、1-フェニル-1H-テトラゾリル基、フェニル基等)を、R²⁰³は保護基(例えば、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等)を表わし、W^{2'}はW¹と同じ意味を表わす。ただし、W^{2'}がカルボキシル基、水酸基、アミノ基又はチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物を下記の反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0041] 上記一般式(II)と(V)で示される化合物の反応は自体公知の方法で行うことができる。該反応は、上記一般式(II)と(V)で示される化合物を、有機溶媒中、塩基で処理することが好ましい。前記有機溶媒としては、例えば、無水テトラヒドロフラン、ジメキシエタン、トルエン又はジメチルホルムアミド等が挙げられる。前記塩基としては、例えばカリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド又はブチルリチウム等が挙げられる。反応温度は、約-100～-20℃が好ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

[0042] また、一般式(Ib)で示される化合物は、一般式(II)で示される化合物と一般式(VI)

[化26]

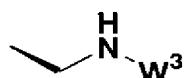


(式中、R²⁰⁴、R²⁰⁵、R²⁰⁶はそれぞれ独立してアリール基(例えば、フェニル基等)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を下記の反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0043] 上記一般式(II)と(VI)で示される化合物の反応は自体公知の方法で行うことができる。該反応は、上記一般式(II)と(VI)で示される化合物を、有機溶媒中、強塩基で処理することが好ましい。前記有機溶媒としては、例えば、無水テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエン又はジメチルホルムアミド等が挙げられる。前記強塩基としては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム又は水素化ナトリウム等が挙げられる。反応温度は、約-100~-20°Cが好ましい。

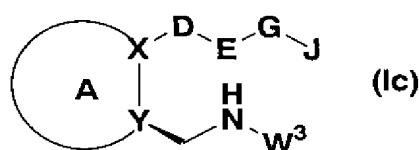
[0044] 一般式(I)で示される化合物のうち、Wが

[化27]



(式中、W³は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。)である化合物、すなわち、一般式(Ic)

[化28]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(II)で示される化合物と、一般式(VII)

[化29]

$\text{H}_2\text{N}-\text{W}^{3'}$ (VII)

(式中、 $\text{W}^{3'}$ は W^3 と同じ意味を表わす。ただし、 $\text{W}^{3'}$ がカルボキシル基、水酸基、アミノ基又はチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0045] 上記還元的アミノ化反応は自体公知の方法で行うことができる。上記一般式(II)と(VII)で示される化合物を、有機溶媒中、還元剤で処理することが好ましい。前記有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメキシエタン又はジエチルエーテル等が挙げられる。前記還元剤としては、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素化ナトリウム又はピリジンボラン等が挙げられる。反応温度は、約0～100°Cが好ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

[0046] 本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、公知の方法、例えば特開昭52-27753号明細書、特開昭55-100360号明細書、国際公開第2003/74483号明細書、Synlett 2002, No. 1, 239-242又は「Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法又は一部改変した方法等を組み合わせて用いることで製造することができる。

[0047] その他の出発原料又は試薬として用いる化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、特開昭52-27753号明細書、特開昭55-100360号明細書、国際公開第2003/74483号明細書、Synlett 2002, No. 1, 239-242又はComprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)又はElmer J. Rauckman et. al., J. Org.

Chem. , vol. 41, No. 3, 1976, p564–565等に記載された方法等を組み合わせて用いることで容易に製造することができる。また、出発原料は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した本発明化合物の塩として記載したものが用いられる。

[0048] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴又はマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー(例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等)に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下又は減圧下における蒸留、シリカゲル又はケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー又はイオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーあるいは洗浄又は再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[0049] [毒性]

本発明の剤の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[医薬品への適応]

血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物は、全身循環への影響が小さい条件で、馬尾神経組織血流増加作用を有するので、例えば腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱障害、直腸障害、又は性機能不全等の予防及び／又は治療に有効であり、全身循環への重篤な副作用の可能性が小さい。

さらに、哺乳動物、特にヒトにおいて、本発明化合物は、血圧降下作用が弱く、馬尾神経組織血流増加作用を有するので、前記疾患の予防及び／又は治療として有用である。

ここでいう膀胱障害とは、馬尾神経圧迫による排尿障害であり、例えば、頻尿、排尿遅延、尿勢低下、尿閉又は尿失禁等が挙げられる。また、直腸障害とは、馬尾神経

圧迫による排便障害である。

- [0050] 本発明の剤は、馬尾神経組織血流増加作用を脊柱管狭窄症予防及び／又は治療剤として、用いることができる。

本発明の剤を腰部脊柱管狭窄症予防及び／又は治療剤として用いる場合、その治療効果は、脊柱管を取り巻く組織、例えば、椎間板の機能低下もしくは黄色靭帯もしくは後部靭帯等の肥厚に対する改善作用、神経圧迫による炎症もしくは血流低下改善作用、又は神経保護作用に基づくものと考えられる。

- [0051] 本発明の剤は、1)その化合物の予防及び／又は治療効果の補完及び／又は増強、2)その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、及び／又は3)その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

本発明の剤と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与及び時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明の剤を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

上記併用剤により、予防及び／又は治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明の剤の予防及び／又は治療効果を補完及び／又は増強する疾患であればよい。

- [0052] 本発明化合物の予防及び／又は治療効果を補完及び／又は増強するための他の薬剤としては、例えば、プロスタグランジン類、プロスタグランジン誘導体、非ステロイド系抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drug: NSAID)、ビタミン剤、筋弛緩薬、抗うつ薬、一酸化窒素合成酵素阻害薬、アルドース還元酵素阻害薬、ポリADP-リボースポリメラーゼ(PARP)阻害薬、興奮性アミノ酸受容体拮抗薬(例えば、NMDA受容体拮抗薬、AMPA受容体拮抗薬)、ラジカルスカベンジャー、アストロサイト機能改善薬、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬又は免疫抑制薬(例えば、シクロスボリン、FK506)が挙げられる。

プロスタグランジン類(以下、PGと略記する。)としては、PG受容体アゴニスト等が

挙げられる。PG受容体としては、PGE受容体(EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体(DP、CRTH2)、PGF受容体(FP)、PGI受容体(IP)又はトロンボキサン受容体(TP)等が挙げられる。また、プロスタグランジン誘導体としては、リマプロスト、リマプロストアルファデクス又はベラプロスト等が挙げられる。

[0053] 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミニート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチシナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプロメタン、プログレメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナバゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメチアジン、シメトリド配合剤又は非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

[0054] 筋弛緩薬としては、例えば、塩酸トリペリゾン、クロルゾキサゾン、クロルメザノン、メカルバモール、フェンプロバメート、メシル酸プリジノール、カルバミン酸クロフェニシン、バクロフェン、塩酸エペリゾン、アブロクアロン、塩酸チザニジン、塩化アルクロニウム、塩化スキサメトニウム、塩化ツボクラリン、ダントロレンナトリウム、臭化パンクロニウム又は臭化ベクロニウム等が挙げられる。

抗うつ薬としては、三環系抗うつ薬又は四環式抗うつ薬等が挙げられる。三環系抗うつ薬としては、塩酸イミプラミン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン、マレイン酸トリミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸ロフェプラミン、アモキサピン又は塩酸ドスレピン等が挙げられる。四環式抗うつ薬としては、マプロチリン又はミアンセリンなどが挙げられる。

[0055] ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤としては、例えば、PDE3阻害薬、PDE4阻害薬、PDE5阻害薬等が挙げられる。PDE3阻害薬としては、例えばアムリノン、ミルリノン、ベスナリノン、シロスタゾール又はシルデナフィル等が挙げられる。PDE4阻害薬としては、例えばシロミラスト(Cilomilast)(商品名アリフロ, Ariflo)、ロフルミラスト(Roflumilast)(BY-217)、アロフィリン(Arofylline)、OPC-6535、ONO-6126、IC-485、AWD-12-281、CC-10004、CC-1088、KW-4490、Iirimilast、ZK-117137、YM-976、BY-61-9987、CC-7085、CDC-998、MEM-1414、ND-1251、Bay19-8004、D-4396、PD-168787、アチゾラム(Atizoram)(CP-80633、シパムフィリン(Cipamfylline)(BRL-61063)、ロリプラム(Rolipram)、NIK-616、SCH-351591又はV-11294A等が挙げられる。PDE5阻害薬としては、例えば、シルデナフィル(Sildenafil)又はクエン酸シルデナフィル(Sildenafil citrate)等が挙げられる。その他のPDE阻害薬としては、例えば、NT-702等が挙げられる。

[0056] 本発明の剤と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の同種の又は異種の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

また、本発明の剤の予防及び／又は治療効果を補完及び／又は増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明の剤、本発明の剤と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的又は局所的に、経口又は非経口の形で投与される。

[0057] 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法又は処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1ngから100mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、又は成人一人当たり、一回につき、0.1ngから10mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、又は一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

本発明の剤、又は本発明の剤と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与

のための内服用固形剤、内服用液剤又は非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、又は吸入剤等として用いられる。

[0058] 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤又は顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセル又はソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質はそのままか、又は賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム等)、崩壊剤(纖維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤又は溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)などと混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していくてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノール又はそれらの混液等)に溶解、懸濁又は乳化される。さらにこの液剤は、湿润剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していくてもよい。

[0059] 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、又は点鼻剤等が含まれる。これらはひとつ又はそれ以上の活性物質を含み、公知の方法又は通常使用されている処方により製造される。

軟膏剤は公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に研和、又は溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸又は高級脂肪酸エステル(アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(ポリオ

キシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものの単独又は2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

[0060] ゲル剤は公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものの単独又は2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

クリーム剤は公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に溶融又は乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものの単独又は2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

[0061] 湿布剤は公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし、支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、增

粘剤(ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものの単独又は2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

貼付剤は公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、連合物とし、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものの単独又は2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

[0062] リニメント剤は公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物を水、アルコール(エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤又は懸濁化剤等から選ばれるものの単独又は2種以上に溶解、懸濁又は乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

噴霧剤、吸入剤、又はスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2, 868, 691号及び同第3, 095, 355号に詳しく記載されている。また、エゾル剤としても構わない。

[0063] 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液又は乳濁液、あるいは用時溶剤に溶解又は懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつ又はそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁又は乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はエタノールのようなアルコール類等及びそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤又は保存剤等を含ん

でいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化又は無菌の注射用蒸留水又は他の溶剤に溶解して使用することもできる。

[0064] 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤、又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、着色剤、緩衝化剤(リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、等張化剤(塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、増粘剤(カリボキシビニルポリマー等)、又は吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

[0065] 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤(ステアリン酸及びその塩等)、結合剤(デンプン、デキストリン等)、賦形剤(乳糖、セルロース等)、着色剤、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、又は吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器(アトマイザー、ネブライザー)が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつ又はそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤及び膣内投与のためのペッサリ一等が含まれる。

発明の効果

[0066] 本発明の剤は血圧降下作用が少なく、馬尾神経組織の血流を増加させるという利点がある。

発明を実施するための最良の形態

[0067] 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

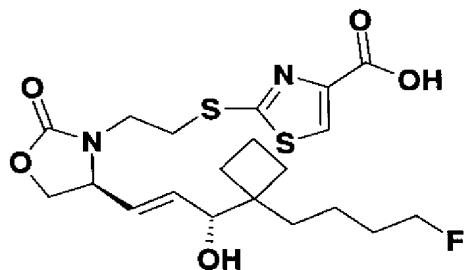
クロマトグラフィーによる分離の箇所及びTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒又は展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRデータは特に記載しない限り、¹H-NMRのデータである。

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name(登録商標)又はACD/Nameバッチ(登録商標)を用いるか、又は、IUPAC命名法に準じて命名したものである。例えば、

[化30]



で示される化合物は、2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル}-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-1)と命名された。

[0068] 実施例1:(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(化合物1)
D-セリン メチルエステル 塩酸塩(5. 76 g)を水(52. 0 mL)に溶解し、炭酸水素カリウム(4. 08 g)を加え、10分間攪拌した。反応溶液に炭酸カリウム(5. 63 g)及びトリホスゲン(14. 3 g)のトルエン(26. 0 mL)溶液を0°Cにて加え、0°Cで2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水層を濃縮した。得られた残渣を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のエタノール(73. 0 mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1. 34 g)を0°Cで加え、3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を0°Cで加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液をろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(2. 28 g)を得た。

TLC : Rf 0. 29 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 3. 62 (dd, J=11. 44, 5. 77 Hz, 1 H) 3. 73

(m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.23 (m, 1 H) 4.49 (t, J=8.70 Hz, 1 H) 5.99 (s, 1 H)。

- [0069] 実施例2: (4R)-4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(化合物2)

反応A: 化合物1(2.28 g)のジメチルホルムアミド(20.0 mL)溶液にイミダゾール(1.60 g)及びtert-ブチルジメチルシリルクロライド(3.09 g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を氷中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。

反応B: 得られた残渣の無水テトラヒドロフラン(45.0 mL)溶液に、氷冷下でtert-ブトキシカリウム(2.41 g)を加え、10分間攪拌した。反応溶液に、プロモ酢酸エチル(2.40 mL)を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン／エタノール(7:1)溶液(46.0 mL)に、水素化ホウ素ナトリウム(2.22 g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を氷／飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物(4.62 g)を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC R_f : 0.35 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2)；

NMR (CDCl_3) : δ 0.09 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 2.76 (s, 1 H) 3.45 (m, 2 H) 3.83 (m, 5 H) 4.13 (dd, J=8.60, 5.68 Hz, 1 H) 4.38 (dd, J=8.79, 8.60 Hz, 1 H)。

- [0070] 実施例3:S-{2-[(4R)-4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]エチル} エタンチオエート(化合物3)

化合物2(4.58 g)及びトリエチルアミン(3.50 mL)の塩化メチレン(32.0 mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(1.43 mL)を氷冷下で滴下し、0°Cで1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のジメ

チルホルムアミド(17.0 mL)溶液に、チオ酢酸カリウム(1.91 g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物(5.56 g)を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.76 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2)；

NMR (CDCl_3) : δ 0.08 (s, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 2.35 (s, 3 H) 3.07 (m, 2 H) 3.31 (m, 1 H) 3.57 (m, 1 H) 3.68 (d d, $J=10.80, 4.03$ Hz, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.93 (m, 1 H) 4.12 (m, 1 H) 4.33 (t, $J=8.70$ Hz, 1 H)。

[0071] 実施例4:エチル 2-({2-[*(4S)*-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]エチル}チオ)-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物4)
反応A:化合物3(5.56 g)、エチル 2-ブロモ-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート(4.34 g)及びトリブチルホスфин(0.46 mL)のエタノール(36.0 mL)溶液に炭酸カリウム(3.70 g)を氷冷下で加え、室温で1時間攪拌し、50°Cで一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。

反応B:得られた残渣のテトラヒドロフラン(18.0 mL)溶液に1Mフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(18.4 mL)を0°Cで加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製して、以下の物性値を有する標題化合物(4.29 g)を得た。

TLC : Rf 0.43 (酢酸エチル)；

NMR (CDCl_3) : δ 1.39 (m, 3 H) 3.66 (m, 6 H) 4.14 (m, 2 H) 4.39 (m, 3 H) 8.02 (s, 1 H)。

[0072] 実施例5:エチル 2-({2-[*(4R)*-4-ホルミル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]エチル}チオ)-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物5)
化合物4(338 mg)のジメチルスルホキシド(3.40 mL)／酢酸エチル(6.80

mL)溶液に、トリエチルアミン(1.00 mL)及び三酸化硫黄・ピリジン錯体(650 mg)を10°Cで加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(336 mg)を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル)；

NMR (CDCl_3) : δ 1.38 (t, $J=7.05$ Hz, 3 H) 3.84 (m, 9 H) 8.02 (m, 1 H) 9.81 (s, 1 H)。

- [0073] 実施例6:エチル 2-[$(2\{(4S)-4-[{(1E)-4,4\text{-ジメチル}-3\text{-オキソ}-1\text{-オクテニル}]-2\text{-オキソ}-1,3\text{-オキサゾリジン}-3\text{-イル}\}\text{エチル}}\text{チオ}]-1,3\text{-チアゾール}-4\text{-カルボキシレート(化合物6)}$

水素化ナトリウム(60.0 % in oil)(49.0 mg)にジメチル (3,3-ジメチル-2-オキソヘプチル)ホスホネート(332 mg)の無水テトラヒドロフラン(7.30 mL)溶液を0°Cでゆっくりと加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に化合物5(336 mg)の無水テトラヒドロフラン(2.90 mL)溶液を室温でゆっくりと加え、2時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(211 mg)を得た。

TLC : Rf 0.50 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)；

NMR (CDCl_3) : δ 0.83 (t, $J=7.14$ Hz, 3 H) 1.11 (m, 10 H) 1.43 (m, 5 H) 3.32 (m, 1 H) 3.53 (m, 2 H) 3.80 (m, 1 H) 4.03 (m, 1 H) 4.41 (m, 3 H) 4.76 (m, 1 H) 6.71 (m, 2 H)。

- [0074] 実施例7:エチル 2-[$(2\{(4S)-4-[{(1E,3R)-3\text{-ヒドロキシ}-4,4\text{-ジメチル}-1\text{-オクテニル}]-2\text{-オキソ}-1,3\text{-オキサゾリジン}-3\text{-イル}\}\text{エチル}}\text{チオ}]-1,3\text{-チアゾール}-4\text{-カルボキシレート(化合物7)}$

化合物6(124 mg)の無水メタノール(1.40 mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム

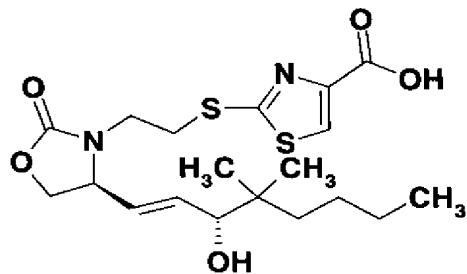
(10.4 mg)及び酢酸(触媒量)を-78°Cで加え、同温度で1時間攪拌した。室温まで昇温後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(87.2 mg)を得た。

TLC : R_f 0.25 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.84 (m, 9 H) 1.26 (m, 6 H) 1.39 (t, J =7.14 Hz, 3 H) 3.54 (m, 4 H) 3.85 (d, J =6.04 Hz, 1 H) 3.99 (m, 1 H) 4.40 (m, 4 H) 5.66 (m, 1 H) 5.92 (m, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

[0075] 実施例8:2-[{(4S)-4-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8)

[化31]



化合物7(84.0 mg)のメタノール(1.00 mL)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.19 mL)を0°Cで加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に2N塩酸水溶液(0.30 mL)を加え、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物(78.8 mg)を得た。

TLC : R_f 0.80 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.88 (m, 9 H) 1.23 (m, 6 H) 3.56 (m, 6 H) 3.91 (d, J =5.95 Hz, 1 H) 4.00 (m, 1 H) 4.43 (m, 2 H) 5.64 (dd, J =15.10, 7.60 Hz, 1 H) 5.96 (dd, J =15.

10, 5. 95 Hz, 1 H) 8. 12 (s, 1 H)。

[0076] 実施例8(1)～8(6)

ジメチル (3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル) ホスホネートの代わりに、相当するリン酸エステルを用いて、実施例6→実施例7→実施例8と同様の操作に付すことにより、以下に示す標題化合物を得た。

[0077] 実施例8(1): 2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-1)

TLC : Rf 0. 56 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1. 62 (m, 12 H) 3. 48 (m, 3 H) 3. 69 (m, 1 H) 3. 98 (m, 1 H) 4. 02 (m, 2 H) 4. 14 (m, 1 H) 4. 45 (m, 4 H) 5. 71 (dd, $J=15. 29, 7. 23$ Hz, 1 H) 5. 94 (dd, $J=15. 27, 5. 58$ Hz, 1 H) 8. 13 (s, 1 H)。

[0078] 実施例8(2): 2-[2-((4S)-4-{(1E, 3S)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-2)

TLC : Rf 0. 55 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1. 67 (m, 12 H) 3. 55 (m, 4 H) 3. 95 (m, 2 H) 3. 97 (m, 1 H) 4. 13 (m, 1 H) 4. 45 (m, 4 H) 5. 69 (dd, $J=15. 74, 8. 24$ Hz, 1 H) 5. 93 (dd, $J=15. 27, 6. 12$ Hz, 1 H) 8. 11 (s, 1 H)。

[0079] 実施例8(3): 2-[(2-((4S)-4-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-3)

TLC : Rf 0. 44 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0. 90 (m, 6 H) 1. 30 (m, 9 H) 3. 51 (m, 6 H) 3. 99 (m, 1 H) 4. 29 (m, 1 H) 4. 42 (m, 2 H) 5. 62 (dd, $J=15. 29, 8. 15$ Hz, 1 H) 5. 94 (dd, $J=15. 29, 5. 77$ Hz

, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

[0080] 実施例8(4):2-[2-((4S)-4-{(3S)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシプロピル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]チオ}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-4)

TLC : Rf 0.31 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.59 (m, 15 H), 2.29 (m, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.99 (m, 2 H), 4.40 (m, 2 H), 4.56 (t, $J=5.86$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。

[0081] 実施例8(5):2-[2-((4S)-4-{(3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシプロピル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]チオ}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-5)

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.62 (m, 16 H), 3.59 (m, 5 H), 4.01 (m, 2 H), 4.39 (m, 2 H), 4.56 (t, $J=5.95$ Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H)。

[0082] 実施例8(6):2-[(2-((4S)-4-[(1E, 3R)-8-フルオロ-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-6)

TLC : Rf 0.54 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.85 (s, 3 H) 0.87 (s, 3 H) 1.34 (m, 4 H) 1.65 (m, 2 H) 3.43 (m, 5 H) 3.69 (m, 1 H) 3.97 (m, 2 H) 4.45 (m, 4 H) 5.66 (dd, $J=15.10$, 8.88 Hz, 1 H) 5.95 (dd, $J=15.10$, 5.70 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

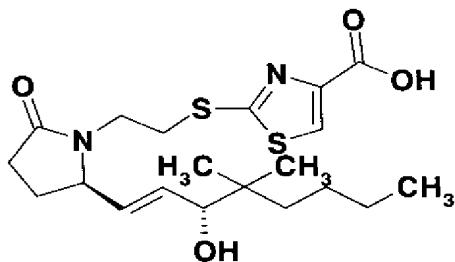
[0083] 実施例9(1)～9(7)

化合物1の代わりに、(5R)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オンを用いて、ジメチル (3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル)ホスホネートを用いるか、そのかわりに相当するリン酸エステルを用いて、実施例2→実施例3→実施例4→実施例5→実施

例6→実施例7→実施例8と同様の操作に付すことにより、以下に示す標題化合物を得た。

- [0084] 実施例9(1) : 2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物9-1)

[化32]



TLC : Rf 0. 54 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0. 89 (m, 9 H) 1. 27 (m, 6 H) 1. 81 (m, 1 H) 2. 34 (m, 3 H) 3. 41 (m, 3 H) 3. 83 (m, 2 H) 4. 17 (m, 1 H) 5. 57 (dd, $J=14. 92, 8. 33$ Hz, 1 H) 5. 84 (dd, $J=14. 92, 6. 30$ Hz, 1 H) 8. 09 (s, 1 H)。

- [0085] 実施例9(2) : 2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-ペンテニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物9-2)

TLC : Rf 0. 34 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0. 91 (s, 9 H) 1. 79 (m, 1 H) 2. 36 (m, 3 H) 3. 75 (m, 7 H) 5. 57 (dd, $J=14. 92, 8. 70$ Hz, 1 H) 5. 82 (dd, $J=15. 20, 6. 41$ Hz, 1 H) 8. 09 (s, 1 H)。

- [0086] 実施例9(3) : 2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-ヘキセニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物9-3)

TLC : Rf 0. 36 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0. 86 (m, 9 H) 1. 30 (m, 2 H) 1. 78 (m,

1 H) 2.37 (m, 3 H) 3.69 (m, 7 H) 5.57 (dd, J=15.47, 8.33 Hz, 1 H) 5.83 (m, J=15.29, 6.68 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

[0087] 実施例9(4):2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-ヘプテニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物9-4)

TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.89 (m, 9 H) 1.23 (m, 4 H) 1.77 (m, 1 H) 2.37 (m, 3 H) 3.69 (m, 8 H) 5.56 (ddd, J=15.42, 8.83, 0.82 Hz, 1 H) 5.84 (dd, J=15.29, 6.68 Hz, 1 H) 8.09 (m, 1 H)。

[0088] 実施例9(5):2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3R)-3-メキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物9-5)

TLC : Rf 0.70 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.87 (m, 9 H) 1.22 (m, 6 H) 1.80 (m, 1 H) 2.39 (m, 3 H) 3.69 (m, 10 H) 5.48 (dd, J=15.33, 8.51 Hz, 1 H) 5.63 (dd, J=15.33, 7.50 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

[0089] 実施例9(6):2-{[2-((2R)-2-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物9-6)

TLC : Rf 0.33 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.63 (m, 13 H) 2.36 (m, 3 H) 3.96 (m, 10 H) 5.64 (m, 1 H) 5.82 (dd, J=15.30, 5.70 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

[0090] 実施例9(7):2-[(2-{(2R)-2-[(1E)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボ

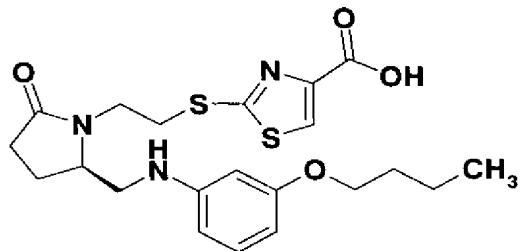
ン酸(化合物9-7)

TLC : Rf 0. 26 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 1. 81 (m, 1 H) 2. 36 (m, 3 H) 3. 39 (m, 3 H) 3. 81 (m, 2 H) 4. 01 (m, 4 H) 4. 58 (m, 1 H) 5. 80 (m, 1 H) 5. 88 (m, 1 H) 6. 89 (m, 2 H) 6. 98 (m, 1 H) 7. 29 (m, 2 H) 8. 06 (m, 1 H)。

[0091] 実施例10:2-[2-((2R)-2-{[(3-ブキシフェニル)アミノ]メチル}-5-オキソ-1-ピロリジニル)エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物10)

[化33]



化合物5(319 mg)の塩化メチレン(2. 40 mL)溶液に、(3-ブキシフェニル)アミン(119 mg)、及び酢酸(0. 10 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(161 mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製した。得られた化合物を実施例8と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物(76. 3 mg)を得た。

TLC : Rf 0. 64 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0. 97 (t, $J=7. 32$ Hz, 3 H) 1. 48 (m, 2 H) 1. 74 (m, 2 H) 1. 94 (m, 1 H) 2. 36 (m, 3 H) 3. 43 (m, 7 H) 3. 92 (t, $J=6. 50$ Hz, 2 H) 4. 03 (m, 1 H) 6. 21 (m, 2 H) 6. 32 (m, 1 H) 7. 08 (m, 1 H) 8. 09 (s, 1 H)。

[0092] 実施例11:tert-ブチル (2R)-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-オキソピロジン-1-カルボキシレート(化合物11)

(5R)-5-(ヒドロキシメチル)ピロジン-2-オン(6. 42 g)のジメチルホルムアミド(50 mL)溶液に、イミダゾール(4. 6 g)、tert-ブチルジメチルシリルクロライド(9. 2 g)を加え、室温で1. 5時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液をろ過し、濃縮した。得られた化合物のテトラヒドロフラン(150 mL)溶液にトリエチルアミン(9. 33 mL)、ジメチルアミノピリジン(1. 36 g)及びジtert-ブチル ジカーボネート(14. 6 g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液をろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)により精製し、以下の物性値を有する標題化合物(18. 38 g)を得た。

TLC : Rf 0. 59 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0. 03 (s, 3 H) 0. 05 (s, 3 H) 0. 88 (s, 9 H) 1. 53 (s, 9 H) 2. 07 (m, 2 H) 2. 37 (ddd, $J=17. 53, 9. 38, 2. 56$ Hz, 1 H) 2. 70 (m, 1 H) 3. 69 (dd, $J=10. 44, 2. 38$ Hz, 1 H) 3. 92 (dd, $J=10. 43, 4. 04$ Hz, 1 H) 4. 16 (m, 1 H)。

[0093] 実施例12:tert-ブチル (2R)-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(化合物12)

化合物11(6. 58 g)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液に、-78°Cでリチウムジイソプロピルアミド(2 Mヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液)(11. 98 mL)をゆっくり滴下し、30分間攪拌した。反応溶液に、塩化ベンゼンセレネニル(4. 59 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液をゆっくり滴下し、-78°Cで1時間攪拌した。-78°Cで、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液を、セライト(商品名)を通してろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュ

ユカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=20:1)により精製した。得られた化合物(3.87 g)のテトラヒドロフラン/酢酸エチル(2:3)溶液(80 mL)に0°Cで炭酸水素ナトリウム(1.68 g)、及び30% 過酸化水素水(3.2 mL)を加えた。1時間後、反応溶液に水を加えた。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液を、セライト(商品名)を通してろ過し、濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=15:1)により精製し、以下の物性値を有する標題化合物(1.89 g)を得た。

TLC : R_f 0.40 (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 0.04 (s, 3 H) 0.05 (s, 3 H) 0.87 (s, 9 H) 1.56 (s, 9 H) 3.71 (dd, J=9.61, 6.68 Hz, 1 H) 4.15 (dd, J=9.70, 3.66 Hz, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 6.13 (dd, J=6.22, 1.65 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=6.04, 2.20 Hz, 1 H)。

[0094] 実施例13:*tert*-ブチル (1*R*, 2*R*, 5*S*)-2-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(化合物13)

反応A:化合物12(1.25 g)及び酢酸パラジウム(171 mg)のジエチルエーテル(30 mL)溶液に、過剰量のジアゾメタンのエーテル溶液(83 mL)を加えた。反応混合物を、セライト(商品名)を通してろ過し、濃縮した。得られた反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)により精製した。

反応B:得られた化合物(1.21 g)のメタノール(35 mL)溶液に10-カンファースルホン酸(32 mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液を、セライト(商品名)を通してろ過し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(703 mg)を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : R_f 0.58 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃) : δ 0.77 (m, 1 H) 1.19 (m, 1 H) 1.51 (s, 9 H) 1.88 (m, 1 H) 2.01 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 3.84 (d, J=4.03 Hz, 2 H) 4.11 (td, J=4.44, 1.19 Hz, 1 H)。

[0095] 実施例14:(1S, 4R, 5R)-4-[(3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2-オン(化合物14)

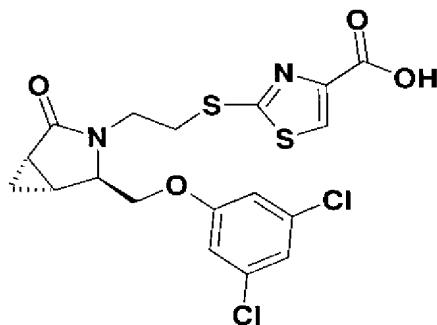
化合物13(677 mg)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に0°Cでトリエチルアミン(0. 62 mL)及びメタンスルホニルクロライド(0. 28 mL)を加え、25分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液をろ過し、濃縮した。得られた残渣のジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に炭酸セシウム(1. 46 g)、及び3, 5-ジクロロフェノール(583 mg)を加え、40°Cで一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液を、セライト(商品名)を通してろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)により精製した。得られた化合物(505 mg)の塩化メチレン(3. 00 mL)溶液にトリフルオロ酢酸(0. 50 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物(369 mg)を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : R_f 0. 54 (酢酸エチル);

NMR (CDCl_3) : δ 0. 81 (m, 1 H) 1. 22 (m, 1 H) 1. 89 (m, 2 H) 3. 91 (m, 3 H) 5. 55 (s, 1 H) 6. 80 (d, J=1. 83 Hz, 2 H) 7. 00 (t, J=1. 83 Hz, 1 H)。

[0096] 実施例15:2-[(2-{ (1R, 2R, 5S)-2-[(3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]-4-オキソ-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ-3-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物15)

[化34]



化合物1の代わりに化合物14を用いて、実施例2の反応B→実施例3→実施例4の反応A→実施例8と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.77 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.63 (m, 1 H) 1.19 (m, 1 H) 1.82 (m, 1 H) 2.03 (m, 1 H) 3.38 (m, 3 H) 4.00 (m, 4 H) 6.82 (d, $J=1.65$ Hz, 2 H) 6.99 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

[0097] 実施例16:(5Z)-7-[(1R, 2S, 5S)-2-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-5-ヒドロキシシクロヘキサエン-5-ヘプテン酸(化合物16)
(3aR, 4S, 6aS)-4-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)ヘキサヒドロ-2H-シクロヘキサ[*b*]フラン-2-オン(3.15 g)の無水トルエン(32.0 mL)溶液に、ジイソブチルアルミニウムハイドライド(0.95 Mヘキサン溶液)(9.20 mL)を-78°Cで加え、30分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和酒石酸ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。(4-カルボキシブチル)(トリフェニル)ホスホニウム ブロマイド(8.89 g)の無水テトラヒドロフラン(60.0 mL)溶液に、カリウムtert-ブトキサイド(4.50 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に、先で得られた残渣のテトラヒドロフラン(20.0 mL)溶液を、0°Cで加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(3.85 g)を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル)；

NMR (CDCl_3) : δ 1.04 (s, 9 H) 2.07 (m, 14 H) 3.66 (m, 2 H) 4.20 (m, 1 H) 5.38 (m, 2 H) 7.35 (m, 10 H)。

[0098] 実施例17：メチル 7-[(1R, 2S, 5S)-2-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-5-ヒドロキシシクロペンチル]ヘプタノエート(化合物17)

化合物16(3.85 g)のアセトン(32.0 mL)溶液に、炭酸カリウム(1.67 g)及びヨウ化メタン(0.75 mL)を0°Cで加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製した。得られた化合物のメタノール(32.0 ml)溶液を、アルゴン雰囲気下、パラジウム炭素(650 mg)に加え、水素置換し、室温で3時間攪拌した。反応溶液を、セライト(商品名)を通してろ過し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(3.18 g)を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.42 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)；

NMR (CDCl_3) : δ 1.05 (s, 9 H) 1.45 (m, 16 H) 2.30 (t, $J=7.51$ Hz, 2 H) 3.63 (m, 5 H) 4.22 (m, 1 H) 7.39 (m, 6 H) 7.66 (m, 4 H)。

[0099] 実施例18：メチル 7-[(1R, 2S, 5S)-2-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-5-ヒドロキシシクロペンチル]-2-(フェニルセレノ)ヘプタノエート(化合物18)

ジイソプロピルアミン(2.60 mL)の無水テトラヒドロフラン(64.0 mL)溶液に、n-ブチルリチウム(1.59 Mヘキサン溶液)(12.0 mL)を-78°Cで加え、30分間攪拌した。反応溶液に、化合物17(3.18 g)の無水テトラヒドロフラン(20.0 mL)溶液を-78°Cでゆっくりと加え、1時間攪拌した。さらに、ジフェニルジセレン(2.82 g)の無水テトラヒドロフラン(10.0 mL)溶液を-78°Cで加え、-10°Cまで2時間かけて昇温した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(2.93 g)を得た。

TLC : Rf 0.47 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)；

NMR (CDCl_3) : δ 1.04 (s, 9 H) 1.66 (m, 16 H) 3.59 (m, 6 H) 4.20 (m, 1 H) 7.35 (m, 9 H) 7.62 (m, 6 H)。

[0100] 実施例19:メチル 7-[$(1R, 2S, 5S)$ -2-(アセチルオキシ)-5-ホルミルシクロペンチル]-2-(フェニルセレノ)ヘプタノエート(化合物19)

化合物18(2.93 g)のピリジン(5.00 mL)溶液に、無水酢酸(0.85 mL)を0°Cで加え、さらに4-N, N-ジメチルアミノピリジン(30.0 mg)を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、1N塩酸及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、実施例4の反応B→実施例5と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物(1.83 g)を得た。

TLC : Rf 0.42 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)；

NMR (CDCl_3) : δ 1.83 (m, 19 H) 3.59 (m, 1 H) 3.63 (s, 3 H) 5.27 (m, 1 H) 7.30 (m, 3 H) 7.58 (dd, $J=7.69, 1.83$ Hz, 2 H) 9.63 (d, $J=2.93$ Hz, 1 H)。

[0101] 実施例20:メチル 7-{ $(1R, 2S, 5R)$ -2-(アセチルオキシ)-5-[$(1E, 5S)$ -5-メチル-3-オキソ-1-ノネニル]シクロペンチル}-2-(フェニルセレノ)ヘプタノエート(化合物20)

ジメチル (3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル) ホスホネートの代わりにジメチル [$(4S)$ -4-メチル-2-オキソオクチル] ホスホネートを用いて、実施例6と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.58 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)；

NMR (CDCl_3) : δ 0.89 (m, 6 H) 1.68 (m, 26 H) 2.33 (m, 1 H) 2.50 (m, 1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 5.24 (m, 1 H) 6.10 (d, $J=15.74$ Hz, 1 H) 6.64 (dd, $J=15.74, 8.97$ Hz, 1 H) 7.31 (m, 3 H) 7.58 (dd, $J=7.69, 1.65$ Hz,

2 H)。

[0102] 実施例21:メチル 7-{(1R, 2S, 5R)-2-(アセチルオキシ)-5-[(1E, 3S, 5S)-5-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-ノネニル]シクロペンチル}-2-(フェニルセレノ)ヘプタノエート(化合物21)

反応A:化合物20(2. 33 g)の無水テトラヒドロフラン(20. 0 mL)溶液に、(R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン(1Mトルエン溶液)(1. 70 mL)及びボラン-テトラヒドロフラン錯体(1Mテトラヒドロフラン溶液)(3. 30 mL)を0°Cで加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液にエタノール及び水を加え、酢酸エチルで希釈した。希釈液を1N塩酸、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製した。

反応B:得られた化合物のトルエン(26. 0 mL)溶液に、ジヒドロピラン(0. 48 mL)、p-トルエンスルホン酸一水和物(20. 0 mg)を加え、室温で一晩攪拌した。

反応溶液にトリエチルアミンを加え、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(1. 63 g)を得た。

TLC : Rf 0. 37 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0. 87 (m, 6 H) 1. 63 (m, 33 H) 2. 34 (m, 1 H) 3. 56 (m, 5 H) 3. 85 (m, 1 H) 4. 14 (m, 1 H) 4. 67 (m, 1 H) 5. 18 (m, 2 H) 5. 44 (m, 1 H) 7. 31 (m, 3 H) 7. 58 (m, 2 H)。

[0103] 実施例22:メチル 7-{(1R, 2S, 5R)-2-ヒドロキシ-5-[(1E, 3S, 5S)-5-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-ノネニル]シクロペンチル}-2-(フェニルセレノ)ヘプタノエート(化合物22)

化合物21(507 mg)のメタノール(7. 00 mL)溶液に、炭酸カリウム(128 mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル

=4:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(370 mg)を得た。

TLC : Rf 0.41 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.87 (m, 6 H) 1.56 (m, 30 H) 2.31 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.59 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 3.85 (m, 1 H) 4.12 (m, 2 H) 4.67 (s, 1 H) 5.14 (m, 1 H) 5.43 (m, 1 H) 7.32 (m, 3 H) 7.58 (m, 2 H)。

[0104] 実施例23:(2E)-7-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-5-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}-2-ヘプテン酸(化合物23)

反応A:化合物22(367 mg)の酢酸エチル(3.00 mL)／テトラヒドロフラン(2.00 mL)溶液に、炭酸水素ナトリウム(124 mg)、35.5%過酸化水素水(0.20 mL)を10°Cで加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を1,2-ジメトキシエタン(5.00 mL)及び水(2.00 mL)に溶解し、水酸化リチウム(33.0 mg)を加え、室温で9時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。

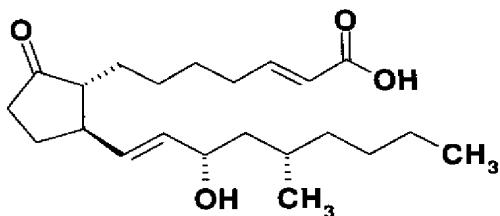
反応B:得られた残渣のアセトン(11.0 mL)溶液に、2.67M ジョーンズ試薬(1.20 mL)を-30°Cで加え、30分間攪拌した。反応溶液に2-プロパノールを加え、tert-ブチルメチルエーテルで希釈した。希釈液を、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(173 mg)を得た。)

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル);

NMR (CDCl_3) : δ 0.88 (m, 6 H) 1.84 (m, 29 H) 3.52 (m, 1 H) 3.84 (m, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.68 (m, 1 H) 5.31 (dd, $J=15.38, 8.42$ Hz, 1 H) 5.60 (m, 1 H) 5.81 (dd, $J=15.74, 1.46$ Hz, 1 H) 7.03 (m, 1 H)。

[0105] 実施例24: (2E)-7-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}-2-ヘプテン酸(化合物24)

[化35]



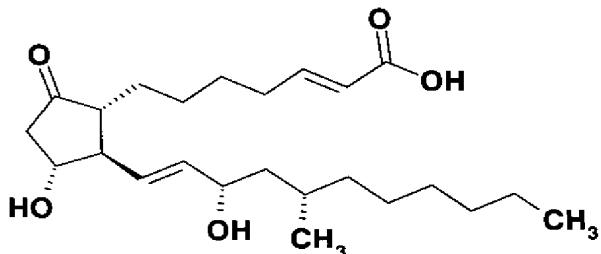
化合物23(171 mg)に酢酸／テトラヒドロフラン／水(65:10:35)溶液(4.00 mL)を加え、50°Cで50分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、以下の物性値を有する標題化合物(119 mg)を得た。

TLC : R_f 0.29 (酢酸エチル)；

NMR (CDCl_3) : δ 0.90 (m, 6 H) 1.40 (m, 16 H) 1.84 (m, 1 H) 2.16 (m, 4 H) 2.39 (m, 2 H) 4.21 (m, 1 H) 5.59 (m, 2 H) 5.82 (d, $J=15.74$ Hz, 1 H) 7.03 (m, 1 H)。

[0106] 実施例25: (2E)-7-{(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ウンデセニル]-5-オキソシクロペンチル}-2-ヘプテン酸(化合物25)

[化36]

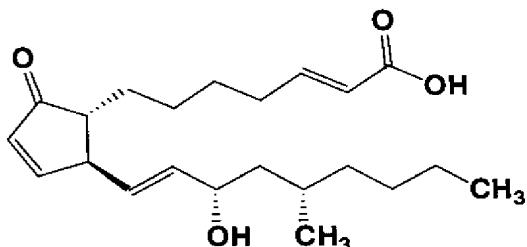


(3aR, 4S, 6aS)-4-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オンの代わりに(3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-

イルオキシ)ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オンを用い、ジメチル(3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル)ホスホネートの代わりにジメチル[(4S)-4-メチル-2-オキソデシル]ホスホネートを用いて、実施例16→実施例17→実施例18→実施例19→実施例6→実施例21→実施例22→実施例23→実施例24と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.40 (クロロホルム:テトラヒドロフラン:酢酸=10:2:1);
 NMR (¹³CDCI) : δ 7.01 (1H, dt, J=15.5Hz), 5.80 (1H, d, J=16.0Hz), 5.70-5.40 (2H, m), 4.25-4.11 (1H, m), 4.04 (1H, q, J=7.5Hz), 2.74 (1H, dd, J=18.0Hz), 0.92-0.75 [3H, t (23-CH₃) + 3H, d (17-CH₃)].

[0107] 実施例26:(2E)-7-{(1R, 2S)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソ-3-シクロペンテン-1-イル}-2-ヘプテン酸(化合物26)
 [化37]



(2E)-7-{(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}-2-ヘプテン酸(Reg. No. 88852-12-4)を、塩酸を用いて脱水反応に付し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.30 (酢酸エチル)。

実施例27:エチル 2-({2-[(1R, 2S, 5S)-2-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-5-ヒドロキシシクロペンチル]エチル}チオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物27)

(3aR, 4S, 6aS)-4-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オン(1.00 g)の無水テトラヒドロフラン(9.0

0 mL)溶液に、水素化リチウムアルミニウム(97.0 mg)を0°Cで加え、20分間攪拌した。反応溶液に0°Cで水を加え、酢酸エチルで抽出した。反応溶液を飽和酒石酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣及びジイソプロピルエチルアミン(1.29 mL)の無水テトラヒドロラン(9.00 mL)溶液を、メタンスルホニルクロライド(0.23 mL)の無水テトラヒドロラン(5.00 mL)溶液に-5°Cで加え、20分間攪拌した。反応溶液に無水メタノール(43.0 μL)を-5°Cで加え、15分間攪拌した。反応溶液にトリメチルシリルクロライド(0.49 mL)を-5°Cで加え、室温で10分間攪拌した。反応溶液に炭酸カリウム(1.10 g)、チオ酢酸カリウム(578 mg)及び無水ジメチルホルムアミド(20.0 mL)を加え、50°Cで5時間攪拌した。反応溶液を冰水に注ぎ、tert-ブチルメチルエーテルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のエタノール(13.0 mL)溶液に、トリ-n-ブチルホスフィン(0.07 mL)、エチル 2-ブロモ-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(657 mg)及び炭酸カリウム(770 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。さらに反応溶液を50°Cで一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロラン(8.60 mL)に溶解し、1N塩酸(1.86 mL)を0°Cで加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(624 mg)を得た。

TLC : Rf 0.36 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)；

NMR (CDCl_3) : δ 1.05 (s, 9 H) 1.38 (t, $J=7.14$ Hz, 3 H)
 1.77 (m, 8 H) 2.82 (m, 1 H) 3.20 (s, 1 H) 3.58 (m, 3 H)
 4.41 (m, 3 H) 7.41 (m, 6 H) 7.65 (m, 4 H) 7.96 (s, 1 H)。

実施例28:エチル 2-[$(2\{(1R, 2S, 5R)-2-(\text{アセチルオキシ})-5-[(1E, 3S, 5S)-5-\text{メチル}-3-(\text{テトラヒドロ}-2H-\text{ピラン}-2-\text{イルオキシ})-1-\text{ノネニル}]\text{シクロ}$

ペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物28)

化合物18の代わりに化合物27を用いて、ジメチル [(3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル)ホスホネートの代わりにジメチル [(4S)-4-メチル-2-オキソオクチル]ホスホネートを用いて、実施例19→実施例6→実施例21と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物(442 mg)を得た。

TLC : Rf 0.64 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.86 (m, 6 H) 1.47 (m, 25 H) 2.04 (s, 3 H) 2.39 (m, 1 H) 3.24 (m, 2 H) 3.49 (m, 1 H) 3.85 (m, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.40 (q, $J=7.14$ Hz, 2 H) 4.64 (m, 1 H) 5.23 (m, 2 H) 5.45 (m, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

[0108] 実施例29:エチル 2-[(2-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物29)

反応A:化合物21(507 mg)のメタノール(7.00 mL)溶液の代わりに、化合物28(442 mg)のエタノール(7.70 mL)溶液を用いて、実施例22と同様の操作に付した。

反応B:反応Aで得られた化合物(242 mg)のジメチルスルホキシド(1.10 mL)／酢酸エチル(2.20 mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.63 mL)及び三酸化硫黄・ピリジン錯体(286 mg)を10°Cで加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を化合物23の代わりに用いて、実施例24と同様の操作に付し、以下の物性値を有する標題化合物(144 mg)を得た。

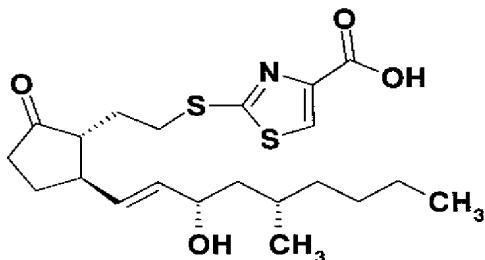
TLC : Rf 0.17 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.88 (m, 6 H) 1.77 (m, 18 H) 2.40 (m, 2 H) 3.41 (m, 2 H) 4.13 (m, 1 H) 4.39 (q, $J=7.14$ Hz, 2 H) 5.67 (m, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

[0109] 実施例30:2-[(2-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-

ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物30)

[化38]



化合物29(142 mg)のジメチルスルホキシド(7.00 mL)／リン酸緩衝溶液(7.00 mL)溶液に、ブタ肝エステラーゼ(0.850 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和硫酸アンモニウム水溶液、1N塩酸、水及び飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(88.0 mg)を得た。

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.87 (m, 6 H) 1.29 (m, 10 H) 1.66 (m, 1 H) 2.11 (m, 4 H) 2.47 (m, 2 H) 3.36 (m, 3 H) 4.21 (m, 1 H) 5.67 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H)。

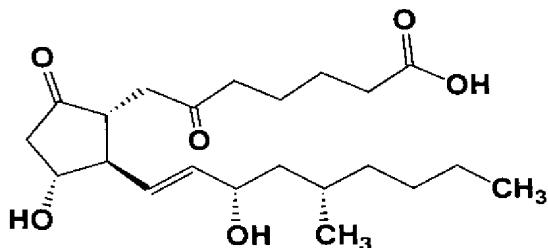
[0110] 実施例30(1):2-[{(1R, 2R)-2-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-5-オキソシクロペンチル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物30-1)

化合物18の代わりに化合物27を用いて、実施例19→実施例6→実施例21→実施例29→実施例30と同様の操作に付し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.87 (m, 9 H) 1.25 (m, 6 H) 1.68 (m, 1 H) 2.13 (m, 5 H) 2.48 (m, 2 H) 3.37 (m, 4 H) 3.84 (d, $J=5.49$ Hz, 1 H) 5.70 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H)。

実施例31: 7-{(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}-6-オキソヘプタン酸(化合物31)
[化39]



化合物29の代わりにメチル 7-{(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}-6-オキソヘプタノエート(Reg No. 70667-26-4)を用いて、実施例30と同様の反応に付し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

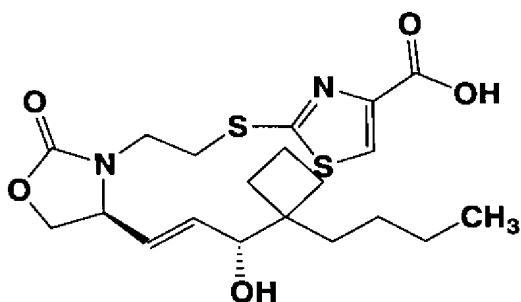
TLC : Rf 0.35 (クロロホルム:テトラヒドロフラン:酢酸=10:2:1)。

[0111] 実施例32(1)～32(18)

ジメチル (3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル) ホスホネートの代わりに、相当するリン酸エステルを用いて、実施例6→実施例7→実施例8と同様の操作に付すことにより、以下に示す標題化合物を得た。

[0112] 実施例32(1): 2-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3R)-3-(1-ブチルシクロブチル)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)スルファンイル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-1)

[化40]



TLC : Rf 0.20 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.91 (t, $J=6.59$ Hz, 3 H), 1.28 (m, 5

H), 1.50 (m, 1 H), 1.82 (m, 6 H), 3.46 (m, 3 H), 3.71 (m, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 4.43 (m, 2 H), 5.69 (m, 1 H), 5.93 (dd, J=15.44, 5.77 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H)。

- [0113] 実施例32(2):2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メトキシプロピル)シクロブチル]-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-2)
TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);
NMR (CDCl_3) : δ 1.74 (m, 10 H) 3.53 (m, 9 H) 3.97 (m, 1 H) 4.13 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.47 (m, 2 H) 5.72 (ddd, J=15.15, 8.74, 1.37 Hz, 1 H) 6.06 (dd, J=15.38, 4.76 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。
- [0114] 実施例32(3):2-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-4, 4-ジメチル-1-ヘプテニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-3)
TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=17:2:1);
NMR (CDCl_3) : δ 0.81 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 1.30 – 1.71 (m, 4 H), 3.39 – 3.67 (m, 9 H), 3.92 – 4.06 (m, 2 H), 4.39 – 4.52 (m, 2 H), 5.70 (ddd, J=15.29, 8.24, 1.74 Hz, 1 H), 6.06 (dd, J=15.29, 4.85 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H)。
- [0115] 実施例32(4):2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(2-フェニルエチル)シクロブチル]-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-4)
TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン:メタノール=5:1);
NMR (CDCl_3) : δ 1.56 – 2.13 (m, 8 H) 2.64 (m, 2 H) 3.36 – 3.54 (m, 3 H) 3.60 – 3.76 (m, 1 H) 3.97 (m, 1 H) 4.24 (dd, J=5.58, 1.19 Hz, 1 H) 4.36 – 4.49 (m, 2 H)

5.73 (m, 1 H) 5.97 (dd, J=15.47, 5.58 Hz, 1 H) 7.13 – 7.22 (m, 3 H) 7.28 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H)。

[0116] 実施例32(5):2-[2-((4S)-4-{(1E)-3-[1-(2-エトキシエチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-5)

TLC : Rf 0.26 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.21 (t, J=7.05 Hz, 3 H) 1.55 – 1.98 (m, 6 H) 2.00 – 2.16 (m, 2 H) 3.35 – 3.75 (m, 8 H) 3.93 – 4.05 (m, 1 H) 4.08 – 4.17 (m, 1 H) 4.36 – 4.49 (m, 2 H) 5.65 (m, 1 H) 5.94 (m, 1 H) 8.10 and 8.11 (each s, total 1 H)。

[0117] 実施例32(6):2-[(2-{(2R)-2-[(1E)-4-(3-フルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブテニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル]スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-6)

TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=5:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.62 – 1.95 (m, 1 H), 2.10 – 2.63 (m, 3 H), 2.97 – 4.82 (m, 10 H), 5.65 – 5.99 (m, 2 H), 6.49 – 6.80 (m, 3 H), 7.11 – 7.33 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H)。

[0118] 実施例32(7):2-[(2-{(4S)-4-[(1E,3R)-3-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニル-1-ペンテニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-7)

TLC : Rf 0.14 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.32 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 3.15 – 3.64 (m, 4 H), 3.88 (dd, J=8.33, 7.05 Hz, 1 H), 4.20 – 4.42 (m, 3 H), 5.49 (ddd, J=15.29, 8.56, 1.10 Hz, 1 H), 5.75 (dd, J=15.29, 6.13 Hz, 1 H), 7.17 – 7.42 (m, 5 H), 8.12 (s, 1 H)。

[0119] 実施例32(8) : 2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)シクロブチル]-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-8)

TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.11 – 2.05 (m, 10 H) 1.53 (s, 3 H) 1.61 (s, 3 H) 3.13 – 3.49 (m, 3 H) 3.50 – 3.63 (m, 1 H) 3.81 – 3.94 (m, 2 H) 4.39 (dd, J=8.23, 8.23 Hz, 1 H) 4.48 (m, 1 H) 4.84 (m, 1 H) 5.02 (m, 1 H) 5.53 (dd, J=15.28, 8.60 Hz, 1 H) 5.81 (dd, J=15.28, 6.50 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 13.0 (br, 1 H)。

[0120] 実施例32(9) : 2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(シクロヘキシリメチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-9)

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル:メタノール=2:1);

NMR (CDCl₃) : δ 0.79 – 2.07 (m, 19 H) 3.35 – 3.80 (m, 4 H) 3.93 – 4.06 (m, 1 H) 4.22 (d, J=5.58 Hz, 1 H) 4.35 – 4.52 (m, 2 H) 5.64 – 5.80 (m, 1 H) 5.98 (dd, J=15.46, 5.58 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

[0121] 実施例32(10) : 2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(2-メトキシエチル)シクロブチル]-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-10)

TLC : Rf 0.48 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=17:2:1);

NMR (CDCl₃) : δ 1.55 – 2.13 (m, 8 H), 3.35 (s, 3 H), 3.37 – 3.75 (m, 6 H), 3.94 – 4.06 (m, 1 H), 4.10 – 4.16 (m, 1 H), 4.34 – 4.51 (m, 2 H), 5.66 (ddd, J=15.37, 8.42, 1.46 Hz, 1 H), 5.94 (dd, J=15.37, 4.94 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H)。

[0122] 実施例32(11) : 2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(4-メチル

ペンチル)シクロブチル]-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-11)

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR (DMSO-D₆) : δ 0.82 (d, J=6.59 Hz, 6 H) 0.94 - 1.80 (m, 11 H) 1.84 - 2.03 (m, 2 H) 3.14 - 3.45 (m, 3 H) 3.50 - 3.63 (m, 1 H) 3.82 (m, 1 H) 3.89 (dd, J=8.23, 6.40 Hz, 1 H) 4.40 (dd, J=8.23, 8.23 Hz, 1 H) 4.44 - 4.53 (m, 1 H) 4.81 (d, J=4.21 Hz, 1 H) 5.51 (dd, J=15.28, 8.69 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=15.28, 6.68 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H)。

[0123] 実施例32(12):2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メチル-2-ブテニル)シクロブチル]-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-12)

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.43 - 1.76 (m, 4 H) 1.54 (s, 3 H) 1.67 (s, 3 H) 1.78 - 1.96 (m, 3 H) 2.04 - 2.19 (m, 1 H) 3.15 - 3.46 (m, 3 H) 3.51 - 3.65 (m, 1 H) 3.81 - 3.94 (m, 2 H) 4.39 (dd, J=8.23, 8.23 Hz, 1 H) 4.43 - 4.53 (m, 1 H) 4.83 (br, 1 H) 5.17 (t, J=7.23 Hz, 1 H) 5.51 (dd, J=15.28, 8.69 Hz, 1 H) 5.83 (dd, J=15.28, 6.31 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H)。

[0124] 実施例32(13):2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(2-ブチニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-13)

TLC : Rf 0.23 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.56 - 2.11 (m, 10 H) 2.25 (m, 1 H) 3.19 - 3.45 (m, 3 H) 3.51 - 3.64 (m, 1 H) 3.90 (dd, J=8.32, 6.59 Hz, 1 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 4.38 (dd,

$J=8.32, 8.32\text{ Hz}, 1\text{ H}$) 4.47 (m, 1 H) 4.95 (d, $J=4.21\text{ Hz}$, 1 H) 5.54 (dd, $J=15.19, 8.69\text{ Hz}$, 1 H) 5.85 (dd, $J=15.19, 6.22\text{ Hz}$, 1 H) 8.35 (s, 1 H)。

[0125] 実施例32(14):2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(2-シクロヘキシリエチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-14)

TLC : Rf 0.23 (酢酸エチル:メタノール=5:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.56 – 2.04 (m, 21 H) 3.31 – 3.82 (m, 6 H) 3.90 – 4.04 (m, 1 H) 4.06 – 4.18 (m, 1 H) 4.33 – 4.51 (m, 2 H) 5.68 (ddd, $J=15.19, 8.55, 1.28\text{ Hz}$, 1 H) 5.91 (dd, $J=15.19, 5.85\text{ Hz}$, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

[0126] 実施例32(15):2-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-(1-イソヘンチルシクロブチル)-1-プロペニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-15)

TLC : Rf 0.70 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.88 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3 H) 1.05 – 2.07 (m, 11 H) 3.37 – 3.56 (m, 3 H) 3.66 – 3.78 (m, 1 H) 3.98 (m, 1 H) 4.10 – 4.17 (m, 1 H) 4.36 – 4.49 (m, 2 H) 5.68 (m, 1 H) 5.92 (dd, $J=15.28, 5.58\text{ Hz}$, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

[0127] 実施例32(16):2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(3, 3-ジメチルブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-16)

TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.87 (s, 9 H) 1.05 – 2.06 (m, 10 H) 3.36 – 3.79 (m, 4 H) 3.98 (m, 1 H) 4.08 – 4.17 (m, 1 H) 4.37 – 4.49 (m, 2 H) 5.70 (m, 1 H) 5.93 (dd, $J=15.30, 5.70\text{ Hz}$, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

[0128] 実施例32(17):2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(5-フルオロペンチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-17)

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.20 – 2.03 (m, 14 H) 2.66 – 3.79 (m, 6 H) 3.89 – 4.06 (m, 1 H) 4.11 – 4.19 (m, 1 H) 4.30 – 4.60 (m, 4 H) 5.70 (dd, $J=15.55, 9.00$ Hz, 1 H) 5.93 (dd, $J=15.55, 5.31$ Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

[0129] 実施例32(18):2-[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(シクロプロピルメチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-18)

TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

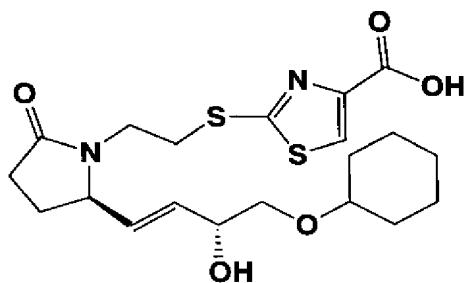
NMR (CDCl_3) : δ 0.01 – 0.59 (m, 4 H) 0.61 – 0.88 (m, 1 H) 1.37 (d, $J=6.00$ Hz, 2 H) 1.68 – 2.03 (m, 6 H) 2.26 – 2.97 (m, 2 H) 3.32 – 3.80 (m, 4 H) 3.91 – 4.05 (m, 1 H) 4.30 (dd, $J=5.31, 1.37$ Hz, 1 H) 4.33 – 4.55 (m, 2 H) 5.71 (ddd, $J=15.37, 8.46, 1.37$ Hz, 1 H) 5.95 (dd, $J=15.37, 5.31$ Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

[0130] 実施例33(1)～33(5)

化合物1の代わりに、(5R)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン又は(4R)-4-(ヒドロキシメチル)-1-メチルイミダゾリジン-2-オンを用いて、ジメチル(3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル)ホスホネートの代わりに、相当するリン酸エステルを用いて、実施例2→実施例3→実施例4→実施例5→実施例6→実施例7→実施例8と同様の操作に付すことにより、以下に示す標題化合物を得た。

実施例33(1):2-[2-[(2-{(2R)-2-[1E, 3R)-4-(シクロヘキシルオキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブテニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物33-1)

[化41]



TLC : Rf 0.41 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.26 (m, 5 H) 1.53 (m, 1 H) 1.79 (m, 5 H) 2.36 (m, 3 H) 3.52 (m, 7 H) 4.20 (m, 4 H) 5.71 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H)。

[0131] 実施例33(2):2-[$(2\text{-}\{(2R)\text{-}2\text{-}\[(1E)\text{-}3\text{-ヒドロキシ-}4\text{-}(4\text{-メチルフェノキシ)}\text{-}1\text{-ブテニル}\]}-5\text{-オキソ-}1\text{-ピロリジニル}\}エチル)$ スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物33-2)

TLC : Rf 0.22 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.71 – 1.91 (m, 1 H) 2.15 – 2.60 (m, 6 H) 3.14 – 4.28 (m, 10 H) 4.49 – 4.65 (m, 1 H) 5.67 – 5.94 (m, 2 H) 6.79 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.08 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 8.06 (s, 1 H)。

[0132] 実施例33(3):2-[$(2\text{-}\{(2R)\text{-}2\text{-}\[(1E)\text{-}3\text{-ヒドロキシ-}4\text{-}(2\text{-メチルフェノキシ)}\text{-}1\text{-ブテニル}\]}-5\text{-オキソ-}1\text{-ピロリジニル}\}エチル)$ スルファニル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物33-3)

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.72 – 1.88 (m, 1 H) 2.15 – 2.58 (m, 6 H) 3.29 – 3.40 (m, 2 H) 3.41 – 3.59 (m, 1 H) 3.75 – 4.05 (m, 3 H) 4.15 – 4.26 (m, 1 H) 4.53 – 4.66 (m, 1 H) 5.69 – 5.84 (m, 1 H) 5.84 – 5.95 (m, 1 H) 6.79 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H) 6.89 (t, $J=7.32$ Hz, 1 H) 7.15 (t, $J=6.50$ Hz, 2 H) 8.05 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H)。

[0133] 実施例33(4):2-[$(2\text{-}\{(5S)\text{-}5\text{-}\[(1E,3S,5S)\text{-}3\text{-ヒドロキシ-}5\text{-メチル-}1\text{-ノ$

ネニル]-3-メチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物33-4)

TLC : Rf 0.19 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1);
 NMR (CDCl_3) : δ 0.90 (m, 6 H), 1.31 (m, 9 H), 2.80 (s, 3 H), 3.01 (dd, $J=8.79, 8.06$ Hz, 1 H), 3.39 (m, 4 H), 3.66 (ddd, $J=13.68, 9.20, 5.86$ Hz, 1 H), 4.09 (q, $J=8.30$ Hz, 1 H), 4.26 (m, 1 H), 5.58 (ddd, $J=15.38, 8.74, 0.82$ Hz, 1 H), 5.83 (dd, $J=15.38, 6.22$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H)。

[0134] 実施例33(5):2-[$(2\text{-}\{(5S)-5-[}(1E)-3-\text{ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテニル}]-3-\text{メチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル} \text{エチル})\text{スルファニル}]-1, 3-\text{チアゾール-4-カルボン酸}$ (化合物33-5)

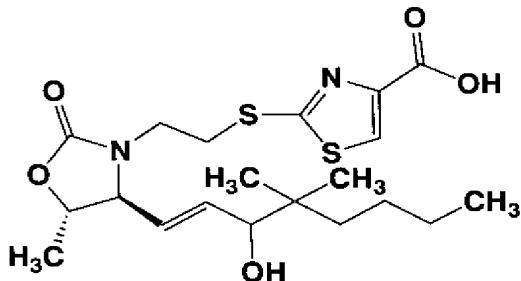
TLC : Rf 0.13 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1);
 NMR (CDCl_3) : δ 2.80 (s, 3 H), 3.03 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 3.65 (m, 1 H), 3.91 (dd, $J=9.25, 6.87$ Hz, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 5.80 (m, 1 H), 5.93 (dd, $J=15.38, 5.13$ Hz, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 6.99 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 8.04 and 8.05 (each s, totally 1 H)。

[0135] 実施例34(1)～34(16)

D-セリン メチルエステル 塩酸塩の代わりに、D-スレオニン メチルエステル 塩酸塩を用いて、ジメチル (3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル)ホスホネート又はその代わりに相当するリン酸エステルを用いて、実施例1→実施例2→実施例3→実施例4→実施例5→実施例6→実施例7→実施例8と同様の操作に付すことにより、以下に示す標題化合物を得た。

[0136] 実施例34(1):2-[$(2\text{-}\{(4S, 5S)-4-[}(1E)-3-\text{ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル}]-5-\text{メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} \text{エチル})\text{スルファニル}]-1, 3-\text{チアゾール-4-カルボン酸}$ (化合物34-1)

[化42]



TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.88 (m, 9 H) 1.22 (m, 6 H) 1.38 (d, $J=6.22\text{ Hz}$, 3 H) 3.50 (m, 4 H) 3.89 (m, 2 H) 4.23 (m, 1 H) 5.59 (m, 1 H) 5.95 (m, 1 H) 8.11 (m, 1 H)。

[0137] 実施例34(2):2-[2-((4S, 5S)-4-{(1E)-3-[1-(4-フルオロプロピル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-2)

TLC : Rf 0.39 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.63 (m, 15 H) 3.93 (m, 11 H) 5.67 (m, 1 H) 5.95 (m, 1 H) 8.10 (m, 1 H)。

[0138] 実施例34(3):2-[(2-((4S, 5S)-4-[(1E)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-3)

TLC : Rf 0.36 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.38 (d, $J=6.22\text{ Hz}$, 3 H) 3.66 (m, 9 H) 4.26 (m, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 5.79 (m, 1 H) 6.01 (m, 1 H) 6.88 (d, $J=8.06\text{ Hz}$, 2 H) 6.99 (m, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 8.07 (m, 1 H)。

[0139] 実施例34(4):2-[(2-((4S, 5S)-4-[(1E)-3-(1-ブチルシクロブチル)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-4)

TLC : Rf 0.21 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.91 (m, 3 H), 1.28 (m, 5 H), 1.38 (m, 3 H), 1.52 (m, 1 H), 1.83 (m, 6 H), 3.52 (m, 4 H), 3.88 (dd, $J=8.60, 8.24$ Hz, 1 H), 4.20 (m, 2 H), 5.65 (m, 1 H), 5.93 (m, 1 H), 8.12 and 8.11 (each s, totally 1 H)。

[0140] 実施例34(5):2-[$(2\{(4S, 5S)-4-[(1E)-8-フルオロ-3-ヒドロキシ-4, 4-$
ジメチル-1-オクテニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチ
ル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-5)

TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.88 (m, 6 H) 1.35 (m, 7 H) 1.65 (m,
2 H) 3.52 (m, 4 H) 3.91 (m, 2 H) 4.23 (m, 1 H) 4.38
(m, 1 H) 4.54 (m, 1 H) 5.61 (m, 1 H) 5.96 (m, 1 H) 8.
11 (m, 1 H)。

[0141] 実施例34(6):2-[$[2\{(4S, 5S)-4-[(1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メトキシブ
ロピル)シクロブチル]-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン
-3-イル]エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-6)$

TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.69 (m, 13 H) 3.53 (m, 9 H) 3.97 (m,
1 H) 4.20 (m, 2 H) 5.66 (m, 1 H) 6.06 (m, 1 H) 8.10
(s, 1 H)。

[0142] 実施例34(7):2-[$(2\{(4S, 5S)-4-[(1E)-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-4, 4-$
ジメチル-1-ヘプテニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチ
ル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-7)

TLC : Rf 0.22 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.82 and 0.85 (each s, totally 3 H), 0.8
7 and 0.88 (each s, totally 3 H), 1.36 and 1.37 (each d, J
 $=6.22$ Hz, totally 3 H), 1.40 – 1.69 (m, 4 H), 3.41 and
3.43 (each s, totally 3 H), 3.44 – 3.67 (m, 6 H), 3.86 –

4.01 (m, 2 H), 4.16 – 4.30 (m, 1 H), 5.50 – 5.73 (m, 1 H), 5.96 – 6.11 (m, 1 H), 8.09 and 8.10 (each s, totally 1 H)。

[0143] 実施例34(8):2-[2-((4S, 5S)-4-{(1E)-3-[1-(2-エトキシエチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-8)
TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン:メタノール=4:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.20 and 1.21 (each t, $J=7.2\text{Hz}$, total 3 H) 1.38 (d, $J=6.22\text{ Hz}$, 3 H) 1.56 – 2.16 (m, 8 H) 3.31 – 3.74 (m, 8 H) 3.89 (m, 1 H) 4.12 – 4.17 (m, 1 H) 4.24 (m, 1 H) 5.62 (m, 1 H) 5.95 (m, 1 H) 8.103 and 8.107 (each s, total 1 H)。

[0144] 実施例34(9):2-[(2-{(4S, 5S)-4-[(1E)-3-(1-ベンジルシクロブチル)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-9)

TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル:メタノール:水=40:10:1);
NMR (DMSO-D_6) : δ 1.20 – 2.02 (m, 9 H) 2.40 – 2.55 (m, 1 H) 2.68 – 2.84 (m, $J=13.00\text{ Hz}$, 1 H) 3.18 – 3.35 (m, 1 H) 3.38 – 3.50 (m, 2 H) 3.49 – 3.65 (m, 1 H) 3.84 – 3.90 (m, 1 H) 3.96 – 4.09 (m, 1 H) 4.16 – 4.29 (m, 1 H) 4.87 – 5.01 (m, 1 H) 5.46 – 5.62 (m, 1 H) 5.93 – 6.14 (m, 1 H) 6.95 – 7.43 (m, 5 H) 8.08 – 8.53 (m, 1 H) 12.75 – 13.38 (m, 1 H)。

[0145] 実施例34(10):2-{[2-((4S, 5S)-4-{(1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(4-メトキシベンジル)シクロブチル]-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-10)

TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル:メタノール:水=40:10:1);

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.21 – 2.01 (m, 9 H) 2.41 (d, J=13.55 Hz, 1 H) 2.63 – 2.77 (m, 1 H) 3.20 – 3.37 (m, 1 H) 3.38 – 3.47 (m, 2 H) 3.50 – 3.63 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.81 – 3.90 (m, 1 H) 3.95 – 4.10 (m, 1 H) 4.15 – 4.29 (m, 1 H) 4.84 – 4.97 (m, 1 H) 5.44 – 5.61 (m, 1 H) 5.92 – 6.12 (m, 1 H) 6.83 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.08 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 8.12 – 8.55 (m, 1 H) 12.75 – 13.38 (m, 1 H)。

[0146] 実施例34(11):2-{[2-((4S, 5S)-4-((1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(2E)-2-ペンテニル]シクロブチル)-1-プロペニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]エチル}スルファニル)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-11)

TLC : Rf 0.28 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1)；

NMR (CDCl₃) : δ 0.98 (t, J=7.41 Hz, 3 H), 1.39 (d, J=6.22 Hz, 3 H), 1.64 – 2.37 (m, 10 H), 3.31 – 3.73 (m, 4 H), 3.85 – 3.96 (m, 1 H), 4.07 – 4.32 (m, 2 H), 5.40 – 5.57 (m, 2 H), 5.57 – 5.71 (m, 1 H), 5.88 – 6.01 (m, 1 H), 8.11 and 8.12 (each s, 3 H)。

[0147] 実施例34(12):2-{[2-((4S, 5S)-4-((1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メトキシプロピル]シクロペンチル)-1-プロペニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]エチル}スルファニル)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-12)

TLC : Rf 0.41 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1)；

NMR (CDCl₃) : δ 1.23 – 1.74 (m, 15 H) 3.37 – 3.69 (m, 9 H) 3.90 – 4.29 (m, 3 H) 5.48 – 5.77 (m, 1 H) 6.03 – 6.17 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

[0148] 実施例34(13):2-{[2-((4S, 5S)-4-((1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メキシプロピル]シクロブチル)-1-プロペニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾ

リジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-13)

TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);
 NMR (CDCl_3) : δ 1.21 – 2.08 (m, 13 H) 3.33 – 3.68 (m, 11 H) 3.85 – 4.02 (m, 1 H) 4.07 – 4.28 (m, 2 H) 5.69 (dd, $J=15.46, 9.15$ Hz, 1 H) 6.06 (dd, $J=15.46, 4.30$ Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

[0149] 実施例34(14):2-{[2-((4S, 5S)-4-{(1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)シクロブチル]-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-14)

TLC : Rf 0.22 (塩化メチレン:メタノール=5:1);
 NMR (CDCl_3) : δ 1.21 – 2.13 (m, 10 H) 1.37 and 1.38 (each d, $J=6.3$ Hz, total 3H) 1.61 (s, 3H) 1.69 (s, 3H) 3.30 – 3.71 (m, 4 H) 3.89 (dd, $J=8.32$ Hz, 1 H) 4.12 – 4.31 (m, 2 H) 5.07 (m, 1 H) 5.58 – 5.73 (m, 1 H) 5.88 – 5.99 (m, 1 H) 8.10 and 8.11 (each s, total 1 H)。

[0150] 実施例34(15):2-{[2-((4S, 5S)-4-{(1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(2-ペンチニル)シクロブチル]-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-15)

TLC : Rf 0.21 (塩化メチレン:メタノール=5:1);
 NMR (CDCl_3) : δ 1.13 (t, $J=7.50$ Hz, 3 H) 1.39 (d, $J=6.22$ Hz, 3 H) 1.69 – 2.41 (m, 10 H) 3.30 – 3.72 (m, 4 H) 3.89 (m, 1 H) 4.16 – 4.34 (m, 2 H) 5.65 – 5.77 (m, 1 H) 5.94 (dd, $J=15.3, 5.1$ Hz, 1 H) 8.10 and 8.11 (each s, total 1 H)。

[0151] 実施例34(16):2-{[2-((4S, 5S)-4-{(1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(4, 4-トリフォルオロブチル)シクロブチル]-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキ

サゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-16)

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.31 – 2.69 (m, 17 H) 3.31 – 3.75 (m, 4 H) 3.83 – 3.95 (m, 1 H) 4.06 – 4.32 (m, 2 H) 5.59 – 5.79 (m, 1 H) 5.85 – 6.02 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

[0152] 実施例35:(1S, 4R, 5R)-4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(化合物35)

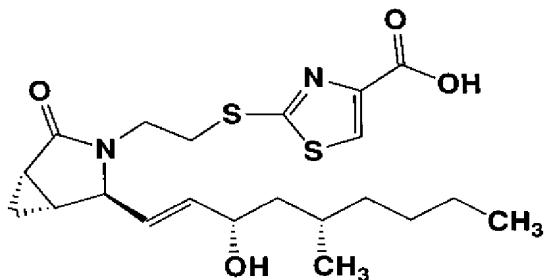
実施例13の反応Aで製造した化合物(690 mg)の塩化メチレン(10.0 mL)溶液にトリフルオロ酢酸(0.480 mL)を0°Cで滴下し、3時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。反応溶液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して下記物性値を有する標題化合物(487 mg)を得た。

TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル);

NMR (CDCl_3) : δ 0.07 (s, 6 H) 0.68 – 0.77 (m, 1 H) 0.90 (s, 9 H) 1.06 – 1.20 (m, 1 H) 1.70 – 1.87 (m, 2 H) 3.47 – 3.68 (m, 3 H) 5.31 (s, 1 H)。

[0153] 実施例36:2-[(2-{(1R, 2S, 5S)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル}エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物36)

[化43]



実施例2の反応Aで製造した化合物の代わりに、化合物35を用いて、ジメチル(3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル)ホスホネートの代わりにジメチル[(4S)-4-メチ

ル-2-オキソオクチル]ホスホネートを用いて、実施例2の反応B→実施例3→実施例4→実施例5→実施例6→実施例7→実施例8と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0. 25 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);
 NMR (CDCl_3) : δ 0. 58 (m, 1 H) 0. 89 (m, 7 H) 1. 25 (m, 9 H) 1. 74 (m, 1 H) 1. 99 (m, 1 H) 3. 42 (m, 6 H) 4. 01 (d, $J=8. 51$ Hz, 1 H) 4. 25 (m, 1 H) 5. 57 (dd, $J=15. 65, 8. 51$ Hz, 1 H) 5. 83 (dd, $J=15. 65, 6. 30$ Hz, 1 H) 8. 09 (s, 1 H)。

[0154] 実施例37:エチル 3-ヒドロキシ-3-メチルオクタノエート(化合物37)

2-ヘプタン(10. 1 mL)の1, 4-ジオキサン(150 mL)溶液に、室温でブロモ酢酸エチル(9. 6 mL)、亜鉛(8. 5 g)、ヨウ素(3. 7 g)を加え、超音波処理した。2時間後、反応溶液に1N塩酸を滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン:酢酸エチル=15:1)により精製し、下記物性値を有する標題化合物(13. 9 g)を得た。

TLC : Rf 0. 31 (n -ヘキサン:酢酸エチル=7:1);
 NMR (CDCl_3) : δ 0. 89 (t, $J=6. 77$ Hz, 3 H) 1. 14 – 1. 60 (m, 14 H) 2. 43 (d, $J=16. 50$ Hz, 1 H) 2. 51 (d, $J=16. 50$ Hz, 1 H) 3. 09 – 3. 98 (m, 1 H) 4. 18 (q, $J=7. 14$ Hz, 2 H) °。

[0155] 実施例38:3-メチル-1, 3-オクタンジオール(化合物38)

水素化リチウムアルミニウム(3. 9 g)のテトラヒドロフラン(100 mL)懸濁液に、0 °Cで化合物37(13. 86 g)のテトラヒドロフラン(100 mL)溶液を滴下した。35分後、反応溶液に0°Cで酢酸エチルを発泡が無くなるまで加え、5N塩酸(20 mL)を滴下した。反応溶液を室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、セライト(商品名)でろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、下記物性値を有

する標題化合物(10.31 g)を得た。

TLC : Rf 0.62 (酢酸エチル)；

NMR (CDCl_3) : δ 0.78 – 0.99 (m, 3 H) 1.13 – 1.43 (m, 9 H) 1.43 – 1.59 (m, 2 H) 1.59 – 1.88 (m, 2 H) 2.11 – 2.76 (m, 2 H) 3.69 – 4.02 (m, 2 H)。

[0156] 実施例39:3-メチル-1-[(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ]オクタン-3-オール(化合物39)

化合物38(8.05 g)のトルエン(98 mL)溶液に0°Cで臭化テトラブチルアンモニウム(1.62 g)及び2N水酸化ナトリウム(98 mL)を加え、トリルクロライド(10.5 g)のトルエン(40 mL)懸濁液を滴下した。反応溶液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール(10.74 g)のトルエン溶液を加え、60°Cで3.5時間攪拌した。反応溶液をtert-ブトキシメチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を山善パラレルプレップ(商品名;カラム:3L, インジェクトカラム:2L, n-ヘキサン:酢酸エチル=81:19)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(14.15 g)を得た。

TLC : Rf 0.39 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)；

NMR (CDCl_3) : δ 0.90 (t, $J=7.50\text{ Hz}$, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 1.27 – 1.42 (m, 6 H) 1.43 – 1.57 (m, 2 H) 1.65 (s, 1 H) 1.95 – 2.04 (m, 2 H) 3.36 – 3.57 (m, 2 H) 7.40 – 7.73 (m, 5 H)。

[0157] 実施例40:3-メチル-1-[(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)スルホニル]オクタン-3-オール(化合物40)

化合物39(14.0 g)の塩化メチレン(200 mL)溶液に0°Cでメタクロロ過安息香酸(27.3 g)を加えた。反応溶液を室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(15.4 g)を得た。

TLC : Rf 0.42 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);
 NMR (CDCl_3) : δ 0.90 (t, $J=6.00\text{ Hz}$, 3 H) 1.24 (s, 3 H)
 1.27 – 1.39 (m, 6 H) 1.42 – 1.79 (m, 3 H) 1.93 – 2.2
 6 (m, 2 H) 3.75 – 3.99 (m, 2 H) 7.42 – 7.87 (m, 5 H)。

[0158] 実施例41:5-({3-メチル-3-[トリメチルシリル]オキシ}オクチル)スルホニル)-1-フェニル-1H-テトラゾール(化合物41)

化合物39(15.4 g)の塩化メチレン(87 mL)溶液に0°Cでイミダゾール(8.92 g)、トリメチルシリルクロライド(11.1 mL)を加え、1時間攪拌した。反応溶液に水を入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=25:1)により精製し、下記物性値を有する標題化合物(16.95 g)を得た。

TLC : Rf 0.43 (n-ヘキサン:酢酸エチル=7:1);
 NMR (CDCl_3) : δ 0.12 (s, 9 H) 0.90 (t, $J=6.00\text{ Hz}$, 3 H)
 1.14 – 1.39 (m, 9 H) 1.41 – 1.58 (m, 2 H) 1.84 – 2.2
 0 (m, 2 H) 3.63 – 3.94 (m, 2 H) 7.46 – 7.86 (m, 5 H)。

[0159] 実施例42:ブチル 2-({2-[(4R, 5S)-4-ホルミル-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]エチル}チオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物42)

D-セリン メチルエステル 塩酸塩の代わりに、D-スレオニン メチルエステル 塩酸塩を用いて、エチル 2-ブロモ-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレートの代わりにブチル 2-ブロモ-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレートを用いて、実施例1→実施例2→実施例3→実施例4→実施例5と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル)。

[0160] 実施例43:ブチル 2-{{2-[(4S, 5S)-5-メチル-4-{(1E)-4-メチル-4-[(トリメチルシリル]オキシ]-1-ノネニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]エチル}チオ}-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物43)

化合物41(10.1 g)のジメキシエタン(79 mL)溶液に-78°Cでカリウム ヘキサメチルジシラジド(0.5Mトルエン溶液、47.5 mL)をゆっくり滴下し、-78°Cで54分間攪拌した。反応溶液に、化合物42(9.84 g)のジメキシエタン(79 mL)溶液をゆっくり滴下し、-78°Cで25分攪拌した。反応温度を0°Cまで昇温し、50分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液をセライト(商品名)でろ過し、濃縮した。得られた残渣を、山善パラレルプレップ(商品名、カラム:3L, インジェクトカラム:2L, n-ヘキサン:酢酸エチル=84:16)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(6.62 g)を得た。

TLC : Rf 0.47 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.09 (s, 9 H) 0.89 (t, $J=6.95$ Hz, 3 H) 0.97 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.07 - 1.17 (m, 3 H) 1.17 - 1.54 (m, 13 H) 1.63 - 1.86 (m, 2 H) 2.08 - 2.27 (m, 2 H) 3.34 - 3.74 (m, 4 H) 3.87 (dd, $J=9.06, 7.68$ Hz, 1 H) 4.11 - 4.25 (m, 1 H) 4.33 (t, $J=6.68$ Hz, 2 H) 5.29 (dd, $J=15.28, 9.06$ Hz, 1 H) 5.68 - 5.94 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H)。

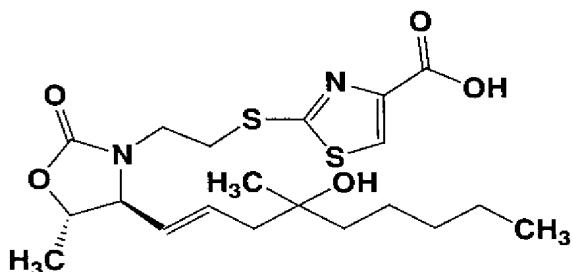
[0161] 実施例44:ブチル 2-[(2-{(4S,5S)-4-[{(1E)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ノネニル]-5-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)チオ]-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物44)

化合物43(6.53 g)の酢酸エチル(114 mL)溶液に0°Cで4N塩化水素／酢酸エチル溶液(14 mL)をゆっくり滴下し、10分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくり加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を山善パラレルプレップ(商品名、カラム:3L, インジェクトカラム:2L, n-ヘキサン:酢酸エチル=40:60)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(3.81 g)を得た。

TLC : Rf 0.32 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 NMR (CDCl_3) : δ 0.81 – 0.92 (m, 3 H) 0.97 (t, $J=7.41$ Hz, 3 H) 1.07 – 1.15 (m, 3 H) 1.15 – 1.53 (m, 13 H) 1.56 – 1.84 (m, 3 H) 2.12 – 2.32 (m, 2 H) 3.35 – 3.75 (m, 4 H) 3.91 (t, $J=8.97$ Hz, 1 H) 4.14 – 4.26 (m, 1 H) 4.33 (t, $J=6.77$ Hz, 2 H) 5.36 (ddd, $J=14.73, 8.97, 0.64$ Hz, 1 H) 5.97 (dt, $J=14.73, 7.14$ Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H)。

[0162] 実施例45:2-[{(4S, 5S)-4-[(1E)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ノネニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45)

[化44]



化合物44(3.7 g)のメタノール(37 mL)溶液に0°Cで2N水酸化ナトリウム水溶液(11 mL)を滴下した。反応溶液を室温まで昇温し、45分攪拌した。反応溶液を0°Cに冷却し、反応溶液に2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッショカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(2.95 g)を得た。

TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);
 NMR (CDCl_3) : δ 0.69 – 1.02 (m, 3 H), 0.99 – 1.63 (m, 14 H), 2.13 – 2.43 (m, 2 H), 3.27 – 3.58 (m, 3 H), 3.58 – 3.74 (m, 1 H), 3.82 – 3.94 (m, 1 H), 3.97 – 4.81 (m, 3 H), 5.24 – 5.47 (m, 1 H), 5.81 – 6.19 (m, 1 H)

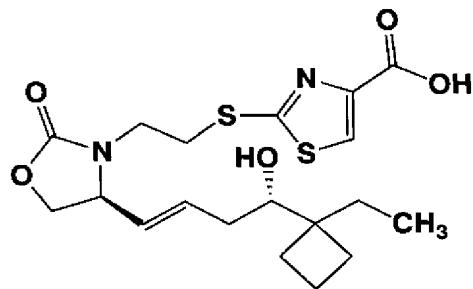
), 7.89 – 8.26 (m, 1 H)。

[0163] 実施例45(1)～45(24)

化合物38の代わりに、相当するアルコール誘導体を用い、化合物42、又は、その代わりに化合物5を用いて、実施例39→実施例40→実施例41→実施例42→実施例43→実施例44→実施例45と同様の操作に付すことにより、以下に示す標題化合物を得た。

実施例45(1):2-[*(2-{(4S)-4-[{(1E,4S)-4-(1-エチルシクロブチル)-4-ヒドロキシ-1-ブテニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル}エチル}スルファン*ニル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-1)

[化45]



TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.91 (t, $J=7.51$ Hz, 3 H), 1.13 – 2.39 (m, 10 H), 3.25 – 4.67 (m, 8 H), 4.91 – 6.53 (m, 4 H), 8.12 (s, 1 H)。

[0164] 実施例45(2):2-[*(2-{(4S)-4-[{(1E)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ノネニル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル}エチル}スルファン*ニル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-2)

TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.68 – 1.02 (m, 3 H), 1.02 – 1.64 (m, 11 H), 2.09 – 2.47 (m, 2 H), 2.73 – 5.07 (m, 9 H), 5.24 – 5.57 (m, 1 H), 5.76 – 6.24 (m, 1 H), 7.79 – 8.33 (m, 1 H)。

[0165] 実施例45(3):2-[*(2-{(4S)-4-[{(1E)-5-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4-メ*

チル-1-ペンテニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-3)

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.78 – 1.90 (m, 16 H) 2.11 – 2.44 (m, 2 H) 2.83 (s, 2 H) 3.30 – 3.79 (m, 4 H) 3.87 – 4.04 (m, 1 H) 4.28 – 4.50 (m, 2 H) 5.38 (dd, $J=14.91, 8.69$ Hz, 1 H) 5.85 – 6.11 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

[0166] 実施例45(4):2-[$(2\{(4S)-2\text{-オキソ}-4\[(1E)-8, 8, 8\text{-トリフルオロ}-4\text{-ヒドロキシ}-4\text{-メチル}-1\text{-オクテニル}\]-1, 3\text{-オキサゾリジン}-3\text{-イル}\}\text{エチル})\text{スルファニル}\]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-4)$

TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.18 (s, 3 H) 1.43 – 1.79 (m, 4 H) 1.92 – 2.40 (m, 4 H) 2.87 (s, 2 H) 3.34 – 3.77 (m, 4 H) 3.88 – 4.04 (m, 1 H) 4.29 – 4.55 (m, 2 H) 5.43 (dd, $J=15.28, 8.32$ Hz, 1 H) 5.90 – 6.12 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

[0167] 実施例45(5):2-[$(2\{(4S, 5S)-4-[3-(1\text{-ヒドロキシシクロヘキシル})-1\text{-プロペニル}\]-5\text{-メチル}-2\text{-オキソ}-1, 3\text{-オキサゾリジン}-3\text{-イル}\}\text{エチル})\text{スルファニル}\]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-5)$

TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン:メタノール=4:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.16 – 1.71 (m, 13 H) 2.22 – 2.40 (m, 2 H) 3.28 – 3.75 (m, 4 H) 3.90 – 3.85 (m, 1 H) 4.01 – 4.46 (m, 2 H) 5.25 – 5.52 (m, 1 H) 5.90 – 6.15 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

[0168] 実施例45(6):2-[$(2\{(4S, 5S)-4-[4\text{-ヒドロキシ}-7\text{-メトキシ}-4\text{-メチル}-1\text{-エプテニル}\]-5\text{-メチル}-2\text{-オキソ}-1, 3\text{-オキサゾリジン}-3\text{-イル}\}\text{エチル})\text{スルファニル}\]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-6)$

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン:メタノール=4:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.15 (s, 3 H) 1.30 – 1.44 (m, 3 H) 1.49 – 1.83 (m, 4 H) 2.12 – 2.46 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.43 – 3.75 (m, 6 H) 3.84 – 3.98 (m, 1 H) 4.06 – 4.38 (m, 1 H) 5.30 – 5.51 (m, 1 H) 5.84 – 6.21 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

[0169] 実施例45(7):2-[$(2\{(4S, 5S)-4-[(1E)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}\}エチル)$ スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-7)

TLC : Rf 0.39 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.77 – 0.99 (m, 3 H), 1.09 – 1.20 (m, 3 H), 1.19 – 1.56 (m, 9 H), 2.14 – 2.45 (m, 2 H), 3.27 – 3.59 (m, 3 H), 3.58 – 3.73 (m, 1 H), 3.79 – 3.94 (m, 1 H), 4.15 – 4.30 (m, 1 H), 4.30 – 4.93 (m, 2 H), 5.18 – 5.51 (m, 1 H), 5.80 – 6.22 (m, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。

[0170] 実施例45(8):2-[$(2\{(4S, 5S)-4-[(1E)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-デセニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}\}エチル)$ スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-8)

TLC : Rf 0.61 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.71 – 1.03 (m, 3 H), 1.07 – 1.59 (m, 16 H), 2.10 – 2.48 (m, 2 H), 2.99 – 3.79 (m, 6 H), 3.77 – 3.95 (m, 1 H), 4.13 – 4.31 (m, 1 H), 5.20 – 5.48 (m, 1 H), 5.86 – 6.17 (m, 1 H), 8.06 – 8.13 (m, 1 H)。

[0171] 実施例45(9):2-[$(2\{(4S, 5S)-4-[(1E)-5-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペンテニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}\}エチル)$ スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-9)

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.81 – 1.86 (m, 19 H) 2.15 – 2.76 (m, 4 H) 3.28 – 3.73 (m, 4 H) 3.79 – 3.93 (m, 1 H) 4.15 – 4.28 (m, 1 H) 5.36 (dd, $J=15.28, 9.06$ Hz, 1 H) 5.89 – 6.08 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

[0172] 実施例45(10):2-[$(2\{(4S, 5S)-4-[{(1E)-8-\text{フルオロ}-4-\text{ヒドロキシ}-4-\text{メチル}-1-\text{オクテニル}]-5-\text{メチル}-2-\text{オキソ}-1, 3-\text{オキサゾリジン}-3-\text{イル}\}\text{エチル}]$ スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-10)

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル:メタノール:水=40:10:1)；

NMR (CDCl_3) : δ 1.18 (s, 3 H) 1.38 (d, $J=6.22$ Hz, 3 H) 1.41 – 1.78 (m, 6 H) 2.19 – 2.37 (m, 2 H) 3.31 – 3.74 (m, 4 H) 3.82 – 3.91 (m, 1 H) 4.17 – 4.27 (m, 1 H) 4.33 – 4.42 (m, 1 H) 4.48 – 4.59 (m, 1 H) 5.38 (dd, $J=16.56, 9.06$ Hz, 1 H) 5.90 – 6.09 (m, 1 H) 8.04 – 8.17 (m, 1 H)。

[0173] 実施例45(11):2-[$(2\{(4S, 5S)-5-\text{メチル}-2-\text{オキソ}-4-[{(1E)-8, 8, 8-\text{トリフルオロ}-4-\text{ヒドロキシ}-4-\text{メチル}-1-\text{オクテニル}]-1, 3-\text{オキサゾリジン}-3-\text{イル}\}\text{エチル}]$ スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-11)

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル:メタノール:水=40:10:1)；

NMR (CDCl_3) : δ 1.19 (s, 3 H) 1.38 (d, $J=6.22$ Hz, 3 H) 1.45 – 1.73 (m, 4 H) 1.97 – 2.17 (m, 2 H) 2.24 – 2.35 (m, 2 H) 3.31 – 3.74 (m, 4 H) 3.79 – 3.95 (m, 1 H) 4.15 – 4.31 (m, 1 H) 5.39 (dd, $J=15.28, 8.87$ Hz, 1 H) 5.91 – 6.11 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

[0174] 実施例45(12):2-[$(2\{(4S, 5S)-4-[{(1E)-4-\text{ヒドロキシ}-4-\text{メチル}-1-\text{ペニテニル}]-5-\text{メチル}-2-\text{オキソ}-1, 3-\text{オキサゾリジン}-3-\text{イル}\}\text{エチル}]$ スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-12)

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=10:1:1)；

NMR (CDCl_3) : δ 1.23 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.38 (d,

$J=6.40\text{ Hz}$, 3 H), 2.11 – 2.45 (m, 2 H), 3.13 – 4.08 (m, 7 H), 4.14 – 4.31 (m, 1 H), 5.37 (dd, $J=15.1, 8.97\text{ Hz}$, 1 H), 6.03 (dt, $J=15.1, 7.46, 7.32\text{ Hz}$, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。

[0175] 実施例45(13):2-[$(2\{(4S, 5S)-4-[{(1E)-4-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1-オクテニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}\}エチル)スルファンイル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-13)$

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.69 – 1.05 (m, 9 H), 1.07 – 1.53 (m, 9 H), 1.62 – 1.90 (m, 1 H), 2.01 – 2.56 (m, 2 H), 3.04 – 4.72 (m, 8 H), 5.16 – 5.55 (m, 1 H), 5.88 – 6.23 (m, 1 H), 8.06 – 8.13 (m, 1 H)。

[0176] 実施例45(14):2-[$(2\{(4S, 5S)-4-[{(1E)-10-フルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-デセニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}\}エチル)スルファンイル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-14)$

TLC : Rf 0.57 (酢酸エチル:メタノール:水=40:10:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.16 (s, 3 H) 1.21 – 1.52 (m, 11 H) 1.56 – 1.79 (m, 2 H) 2.17 – 2.40 (m, 2 H) 3.31 – 3.78 (m, 4 H) 3.87 (t, $J=8.23\text{ Hz}$, 1 H) 4.16 – 4.28 (m, 1 H) 4.31 – 4.41 (m, 1 H) 4.47 – 4.56 (m, 1 H) 5.37 (dd, $J=15.09, 9.06\text{ Hz}$, 1 H) 5.91 – 6.12 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

[0177] 実施例45(15):2-[$(2\{(4S, 5S)-4-[{(1E, 6E)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 6-ノナジエニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}\}エチル)スルファンイル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-15)$

TLC : Rf 0.35 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.99 and 1.00 (each t, $J=7.41\text{ Hz}$, total ly 3 H), 1.14 and 1.15 (each s, totally 3 H), 1.38 (d, $J=6$

. 22 Hz, 3 H), 1.97 – 2.38 (m, 6 H), 3.31 – 3.73 (m, 4 H), 3.82 – 3.91 (m, J=8.87, 7.78 Hz, 1 H), 4.17 – 4.29 (m, 1 H), 5.29 – 5.49 (m, 2 H), 5.51 – 5.65 (m, 1 H), 5.92 – 6.08 (m, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。

- [0178] 実施例45(16):2-[$(2\{ (4S, 5S)-4-[(1E)-4-\text{ヒドロキシ}-4-\text{メチル}-6-\text{フェニル}-1-\text{ヘキセニル}]-5-\text{メチル}-2-\text{オキソ}-1, 3-\text{オキサゾリジン}-3-\text{イル}\})\text{エチル}]$ スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-16)

TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=18:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.17 – 1.27 (m, 3 H) 1.36 (t, J=6.30 Hz, 3 H) 1.63 – 1.86 (m, 2 H) 2.15 – 2.81 (m, 4 H) 3.21 – 4.37 (m, 8 H) 5.38 (dd, J=15.30, 8.70 Hz, 1 H) 5.96 – 6.15 (m, 1 H) 7.00 – 7.40 (m, 5 H) 7.98 – 8.13 (m, 1 H)。

- [0179] 実施例45(17):2-[$(2\{ (4S, 5S)-4-[(1E)-5-\text{シクロブチル}-4-\text{ヒドロキシ}-4-\text{メチル}-1-\text{ペンテニル}]-5-\text{メチル}-2-\text{オキソ}-1, 3-\text{オキサゾリジン}-3-\text{イル}\})\text{エチル}]$ スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-17)

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン:メタノール=4:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.12 (s, 3 H) 1.38 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.54 – 2.11 (m, 8 H) 2.15 – 2.35 (m, 2 H) 2.35 – 2.52 (m, 1 H) 3.25 – 3.77 (m, 5 H) 3.81 – 3.93 (m, 1 H) 4.17 – 4.28 (m, 1 H) 5.28 – 5.42 (m, 1 H) 5.91 – 6.11 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

- [0180] 実施例45(18):2-[$(2\{ (4S, 5S)-4-[(1E)-5-\text{シクロプロピル}-4-\text{ヒドロキシ}-4-\text{メチル}-1-\text{ペンテニル}]-5-\text{メチル}-2-\text{オキソ}-1, 3-\text{オキサゾリジン}-3-\text{イル}\})\text{エチル}]$ スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-18)

TLC : Rf 0.61 (塩化メチレン:メタノール=4:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.03 – 0.14 (m, 2 H) 0.44 – 0.58 (m, 2 H) 0.63 – 0.78 (m, 1 H) 1.23 (s, 3 H) 1.31 – 1.50 (m

, 5 H) 2.20 – 2.49 (m, 2 H) 3.26 – 3.98 (m, 6 H) 4.17 – 4.29 (m, 1 H) 5.37 (dd, J=17.93, 9.15 Hz, 1 H) 5.93 – 6.13 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

[0181] 実施例45(19):2-[$(2\text{--}\{(4S, 5S)\text{--}4\text{--}[(1E)\text{--}4\text{-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクトン-5-イン-1-イル]\text{--}5\text{-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}\})\text{エチル})\text{スルファニル}\text{-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸}$ (化合物45-19)

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン:メタノール=5:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 1.01 (t, J=7.50 Hz, 3 H) 1.20 – 1.33 (m, 6 H) 2.14 (m, 2 H) 2.20 – 2.31 (m, 2 H) 3.35 – 3.61 (m, 4 H) 3.95 (m, 1 H) 4.19 (m, 1 H) 5.23 (m, 1 H) 5.39 (dd, J=15.10, 9.00 Hz, 1 H) 5.86 (dt, J=15.30, 7.20 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H)。

[0182] 実施例45(20):2-[$(2\text{--}\{(4S, 5S)\text{--}4\text{--}[(1E)\text{--}5\text{-シクロヘンチル-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペンテニル]\text{--}5\text{-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}\})\text{エチル})\text{スルファニル}\text{-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸}$ (化合物45-20)

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=18:1:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.96 – 1.16 (m, 3 H) 1.18 (s, 3 H) 1.37 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.40 – 1.93 (m, 8 H) 2.18 – 2.42 (m, 2 H) 3.23 – 3.76 (m, 4 H) 3.87 (t, J=9.15 Hz, 1 H) 4.16 – 4.27 (m, 1 H) 4.28 – 4.65 (m, 2 H) 5.35 (dd, J=15.28, 9.15, 1.56 Hz, 1 H) 5.91 – 6.13 (m, 1 H) 8.09 – 8.09 (m, 1 H)。

[0183] 実施例45(21):2-[$(2\text{--}\{(4S, 5S)\text{--}4\text{--}[(1E, 5E, 7E)\text{--}4\text{-ヒドロキシ-4-メチル-1, 5, 7-ノナトリエニル]\text{--}5\text{-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}\})\text{エチル})\text{スルファニル}\text{-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸}$ (化合物45-21)

TLC : Rf 0.31 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.29 – 1.39 (m, 6 H), 1.76 (d, J=6.95 Hz, 3 H), 2.30 – 2.42 (m, 2 H), 3.26 – 3.70 (m, 4 H)

, 3.75 – 3.86 (m, 1 H), 4.14 – 4.27 (m, 1 H), 5.33 (dd, J=14.91, 9.42 Hz, 1 H), 5.49 – 6.23 (m, 5 H), 8.09 and 8.10 (each s, totally 1 H)。

- [0184] 実施例45(22):2-[(2-{(4S, 5S)-4-[(1E)-4-ヒドロキシ-1-ノネニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-22)

TLC : Rf 0.61 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.81 – 0.94 (m, 3 H) 1.14 – 1.64 (m, 11 H) 2.07 – 3.16 (m, 4 H) 3.30 – 3.78 (m, 5 H) 3.79 – 3.90 (m, 1 H) 4.13 – 4.31 (m, 1 H) 5.25 – 5.53 (m, 1 H) 5.80 – 6.07 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

- [0185] 実施例45(23):2-[(2-{(4S, 5S)-4-[(1E)-6-シクロブチル-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ヘキセニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-23)

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル:メタノール:水=40:10:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.16 (s, 3 H) 1.25 – 1.65 (m, 9 H) 1.73 – 1.92 (m, 2 H) 1.94 – 2.38 (m, 5 H) 3.28 – 3.74 (m, 4 H) 3.87 (t, J=8.23 Hz, 1 H) 4.16 – 4.28 (m, 1 H) 4.50 – 5.16 (m, 1 H) 5.36 (dd, J=16.19, 9.06 Hz, 1 H) 5.93 – 6.11 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

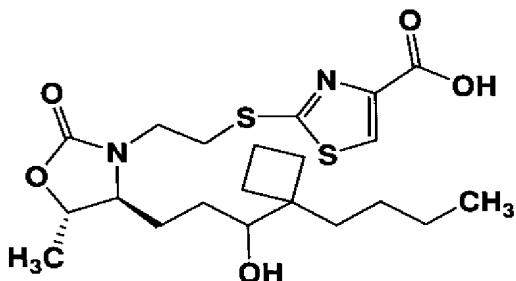
- [0186] 実施例45(24):2-[(2-{(4S, 5S)-4-[(1E)-5-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-1-ペンテニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45-24)

TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.67 – 1.89 (m, 16 H), 2.09 – 2.42 (m, 2 H), 3.14 – 4.09 (m, 8 H), 4.12 – 4.32 (m, 1 H), 5.21 – 5.54 (m, 1 H), 5.78 – 6.11 (m, 1 H), 8.11 (s, 1 H)。

[0187] 実施例46:2-[(2-{(4S, 5S)-4-[3-(1-ブチルシクロブチル)-3-ヒドロキシブロピル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物46)

[化46]



化合物34-4のエチルエステル(175 mg)のエタノール(3 mL)溶液にp-トルエンスルホニルヒドラジド(6 g)を加えて90°Cで加熱溶解後、酢酸ナトリウム(4. 5 g)を加え、10時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、濃縮し、酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシア, FL60D, 60 mL, n-ヘキサン:酢酸エチル=9:11)で精製した。得られた化合物を、化合物7の代わりに用いて、実施例8と同様の反応に付し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0. 22 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1);

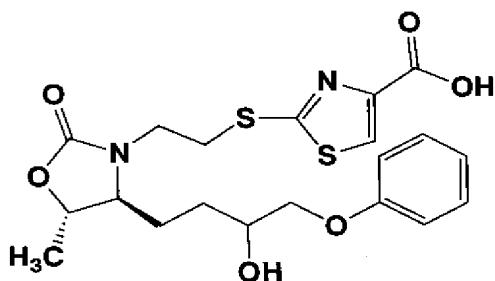
NMR (CDCl_3) : δ 0. 93 (m, 3 H), 1. 34 (m, 10 H), 1. 76 (m, 9 H), 3. 61 (m, 6 H), 4. 31 (m, 1 H), 8. 10 and 8. 09 (each s, totally 1 H)。

[0188] 実施例46(1)～46(6)

化合物34-4のエチルエステルの代わりに、相当するエステル化合物を用いて、実施例46と同様の反応に付し、以下の標題化合物を得た。

[0189] 実施例46(1):2-[(2-{(4S, 5S)-4-(3-ヒドロキシ-4-フェノキシブチル)-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物46-1)

[化47]



TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.39 (d, $J=6.22\text{ Hz}$, 3 H) 1.83 (m, 4 H) 3.49 (m, 6 H) 3.90 (m, 4 H) 4.32 (m, 1 H) 6.89 (d, $J=8.06\text{ Hz}$, 2 H) 6.98 (t, $J=7.32\text{ Hz}$, 1 H) 7.30 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

[0190] 実施例46(2):2-[{(4S, 5S)-4-(8-フルオロ-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルオクチル)-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物46-2)

TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.89 (m, 6 H) 1.62 (m, 13 H) 3.57 (m, 6 H) 4.34 (m, 2 H) 4.53 (m, 1 H) 5.59 (m, 2 H) 8.10 (m, 1 H)。

[0191] 実施例46(3):2-[{(2S)-2-(3-ヒドロキシ-4-フェノキシブチル)-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル]スルファニル)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物46-3)

TLC : Rf 0.23 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.65 (m, 4 H) 2.27 (m, 4 H) 3.69 (m, 8 H) 6.18 (m, 2 H) 6.89 (m, 2 H) 6.96 (m, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H)。

[0192] 実施例46(4):2-[(2-{(2S)-2-[4-(3-フルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物46-4)

TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=5:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.20 – 2.64 (m, 8 H), 2.99 – 5.21 (m, 10 H), 6.43 – 6.78 (m, 3 H), 7.08 – 7.36 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H)。

[0193] 実施例46(5):2-[$(2S)-2-[3\text{-ヒドロキシ-4-(4\text{-メチルフェノキシ)ブチル}-5\text{-オキソ-1\text{-ピロリジニル}エチル}]\text{スルファニル}$]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物46-5)

TLC : Rf 0.20 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.45 – 2.56 (m, 11 H) 3.20 – 4.22 (m, 10 H) 6.79 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 7.08 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 8.06 (s, 1 H)。

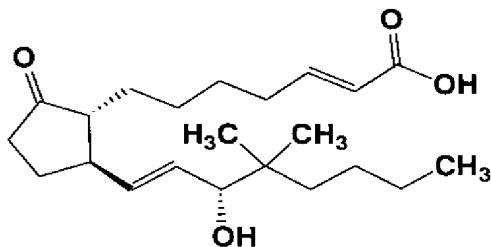
[0194] 実施例46(6):2-{ $2-[4S)-4-(4\text{-ヒドロキシ-4\text{-メチルオクチル})-2\text{-オキソ-1,3\text{-オキサゾリジン-3\text{-イル}エチル}]\text{スルファニル}$ }-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物46-6)

TLC : Rf 0.43 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.79 – 1.01 (m, 3 H) 1.04 – 2.29 (m, 15 H) 3.13 – 4.05 (m, 8 H) 4.31 – 4.50 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

[0195] 実施例47:(2E)-7-{ $(1R,2R)-2-[1E,3R)-3\text{-ヒドロキシ-4,4\text{-ジメチル-1\text{-オクテニル})-5\text{-オキソシクロヘキサ-2\text{-エン-1\text{-カルボン酸}}}$ }(化合物47)

[化48]

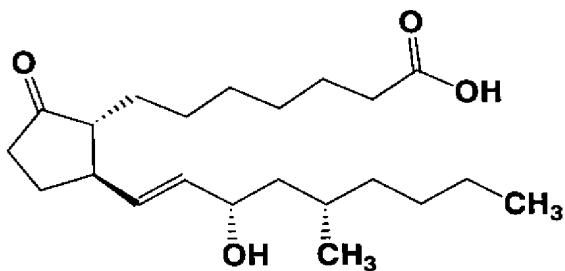


化合物5の代わりに化合物19を用いて、実施例6→実施例21→実施例22→実施例23→実施例24と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.41 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2);
 NMR (CDCl_3) : δ 0.85 (s, 3 H) 0.91 (s, 3 H) 0.92 (m, 3 H) 1.41 (m, 14 H) 1.85 (m, 1 H) 2.14 (m, 3 H) 2.44 (m, 2 H) 3.83 (d, $J=6.04$ Hz, 1 H) 5.63 (m, 2 H) 5.81 (d, $J=15.74$ Hz, 1 H) 7.04 (m, 1 H)。

[0196] 実施例48:7-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}ヘプタン酸(化合物48)

[化49]



化合物18の代わりに化合物17を用いて、実施例19→実施例20→実施例21→実施例8→実施例23の反応B→実施例24と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.46 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl_3) : δ 0.89 (m, $J=5.95, 5.95$ Hz, 6 H) 1.42 (m, 19 H) 1.85 (m, $J=6.41$ Hz, 1 H) 2.11 (m, 3 H) 2.36 (m, 4 H) 4.21 (m, 1 H) 5.59 (m, 2 H)。

[0197] 実施例49:エチル 2-{(2-[(1R, 2S, 5S)-2-(アセチルオキシ)-5-ホルミルシクロペンチル]エチル}チオ)-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物49)

化合物18の代わりに化合物27を用いて、実施例19と同様の操作に付し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.27 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.32 – 1.49 (m, 3 H) 1.78 – 2.15 (m, 9 H) 2.35 – 2.51 (m, 1 H) 2.69 – 2.84 (m, 1 H) 3.10 – 3.31 (m, 2 H) 4.32 – 4.48 (m, 2 H) 5.29 – 5.37 (m, 1

H) 8.02 (s, 1 H) 9.67 (d, J=2.74 Hz, 1 H)。

[0198] 実施例50:2-[(2-{(1R, 2R, 5S)-2-[(1E)-5-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペンテニル]-5-ヒドロキシシクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物50)

化合物41の代わりに5-({4-シクロヘキシル-3-メチル-3-[(トリメチルシリル)オキシ]ブチル}スルホニル)-1-フェニル-1H-テトラゾールを用いて、化合物42の代わりに化合物49を用いて、実施例43→実施例44→実施例45と同様の反応に付し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.39 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1)。

NMR (CDCl_3) : δ 0.84 – 2.25 (m, 25 H) 2.33 – 2.53 (m, 1 H) 2.77 – 3.92 (m, 5 H) 4.48 – 4.57 (m, 1 H) 5.28 – 5.40 (m, 1 H) 5.42 – 5.57 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

[0199] 実施例51:エチル 2-[(2-{(1R, 2R, 5S)-2-[(1E)-5-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペンテニル]-5-ヒドロキシシクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物51)

化合物50のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に炭酸カリウム(1.20 g)、ヨウ化エタン(0.350 mL)を0°Cで加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(1.03 g)を得た。

TLC : Rf 0.21 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)；

NMR (CDCl_3) : δ 0.83 – 2.13 (m, 26 H) 2.16 (d, J=6.95 Hz, 2 H) 2.26 – 2.49 (m, 1 H) 2.81 – 2.98 (m, 1 H) 3.50 – 3.69 (m, 1 H) 4.39 (q, J=7.14 Hz, 2 H) 4.43 – 4.49 (m, 1 H) 5.24 – 5.53 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H)。

[0200] 実施例52:エチル 2-[(2-{(1R, 2R)-2-[(1E)-5-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペンテニル]-5-オキソシクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チア

ゾール-4-カルボキシレート(化合物52)

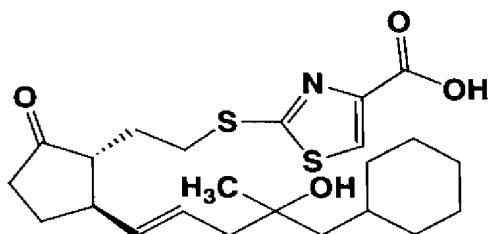
化合物51(242 mg)のジメチルスルホキシド(2.0 mL)/酢酸エチル(4.0 mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.70 mL)、三酸化硫黄・ピリジン錯体(320 mg)を10°Cで加え、30分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン:酢酸エチル=7:3]で精製し、下記物性値を有する標題化合物(154 mg)を得た。

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.83 – 2.27 (m, 27 H) 2.31 – 2.58 (m, 2 H) 3.42 (t, $J=7.23$ Hz, 2 H) 4.39 (q, $J=7.14$ Hz, 2 H) 5.41 – 5.55 (m, 1 H) 5.61 – 5.75 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H)。

[0201] 実施例53:2-[$(2\text{-}\{(1R, 2R)-2-[}(1E)-5-\text{シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペンテニル]-5-\text{オキソシクロペンチル}\} \text{エチル}] \text{スルファニル}$]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物53)

[化50]



化合物29の代わりに化合物52を用いて、実施例30と同様の方法に付し、下記物性値を有する標題化合物(109 mg)を得た。

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル:酢酸=100:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.82 – 2.61 (m, 26 H) 3.36 (t, $J=7.41$ Hz, 2 H) 3.40 – 3.68 (m, 2 H) 5.51 (dd, $J=15.00, 9.00$ Hz, 1 H) 5.60 – 5.78 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

[0202] 実施例54:エチル 2-[$(2\text{-}\{(1R, 2S, 5R)-2-(アセチルオキシ)-5-[}(1E)-4-$

ヒドロキシ-4-メチル-1-ノネニル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物54)

(3-ヒドロキシ-3-メチルオクチル)(トリフェニル)ホスホニウムヨージド(800 mg)の無水テトラヒドロフラン(9.00 mL)溶液に、n-ブチルリチウム(1.60M ヘキサン溶液、1.90 mL)を室温で加え、1時間攪拌した。反応溶液に、化合物49(349 mg)の無水テトラヒドロフラン(6.00 mL)溶液を-78°Cでゆっくりと加えて、2時間攪拌し、室温まで昇温した。反応溶液を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(178 mg)を得た。

TLC : Rf 0.61 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0.83 - 0.93 (m, 3 H) 1.11 (s, 3 H) 1.18 - 2.22 (m, 23 H) 2.31 - 2.53 (m, 1 H) 3.16 - 3.38 (m, 2 H) 4.40 (q, $J=7.01\text{ Hz}$, 2 H) 5.20 - 5.40 (m, 2 H) 5.43 - 5.60 (m, 1 H) 7.97 - 8.07 (m, 1 H)。

[0203] 実施例55:2-[2-{(1R, 2S, 5R)-2-ヒドロキシ-5-[(1E)-4-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-ノネニル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物55)

実施例21の反応Aで製造した化合物の代わりに化合物54(178 mg)を用いて、実施例21の反応B→実施例8と同様の反応に付し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1)。

NMR (CDCl_3) : δ 0.82 - 0.95 (m, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 1.18 - 3.01 (m, 26 H) 3.34 - 3.68 (m, 3 H) 3.88 - 4.03 (m, 1 H) 4.48 - 4.57 (m, 1 H) 4.71 - 4.79 (m, 1 H) 5.16 - 5.57 (m, 2 H) 8.04 - 8.10 (m, 1 H)。

[0204] 実施例56:メチル 2-[2-{(1R, 2S, 5R)-2-ヒドロキシ-5-[(1E)-4-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-ノネニル]シクロペンチル}エチル)

チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物56)

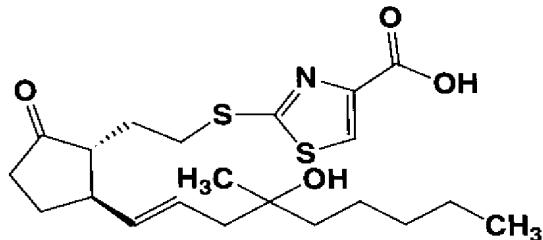
化合物50の代わりに化合物55を用いて、ヨウ化エタンの代わりにヨウ化メタンを用いて、実施例51と同様の反応に付し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0. 32 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)；

NMR (CDCl₃) : δ 0. 88 (t, J=7. 04 Hz, 3 H) 1. 15 (s, 3 H) 1. 18 – 2. 43 (m, 24 H) 2. 80 – 2. 98 (m, 1 H) 3. 17 (s, 1 H) 3. 39 – 3. 49 (m, 1 H) 3. 50 – 3. 69 (m, 1 H) 3. 88 – 3. 99 (m, 4 H) 4. 38 – 4. 54 (m, 1 H) 4. 67 – 4. 81 (m, 1 H) 5. 15 – 5. 31 (m, 1 H) 5. 33 – 5. 50 (m, 1 H) 7. 98 (s, 1 H)。

- [0205] 実施例57:2-[{(1R, 2R)-2-[(1E)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロヘンチル}エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物57)

[化51]



実施例29の反応Aで製造した化合物の代わりに化合物56(61. 8 mg)を用いて、実施例29の反応B→実施例30と同様の反応に付し、下記物性値を有する標題化合物(50. 8 mg)を得た。

TLC : R_f 0. 67 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1)；

NMR (CDCl₃) : δ 0. 88 (t, J=6. 68 Hz, 3 H) 1. 02 – 2. 59 (m, 21 H) 2. 70 – 3. 75 (m, 4 H) 5. 51 (dd, J=15. 00, 9. 00 Hz, 1 H) 5. 59 – 5. 77 (m, 1 H) 8. 10 (s, 1 H)。

- [0206] 実施例58:メチル (5Z)-7-{(1R, 2R, 3R, 5R)-5-クロロ-2-[(1E, 5S)-5-メチル-3-オキソ-1-ノネニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロ

ペンチル}—5—ヘプテノエート(化合物58)

化合物5の代わりにメチル (5Z)—7—[(1R, 2R, 3R, 5R)—5—クロロ—2—ホルミル—3—(テトラヒドロ—2H—ピラン—2—イルオキシ)シクロペンチル]—5—ヘプテノエート(re g. No. 261772—21—8)を用いて、ジメチル (3, 3—ジメチル—2—オキソヘプチル)ホスホネートの代わりにジメチル [(4S)—4—メチル—2—オキソオクチル]ホスホネートを用いて、実施例6と同様の操作に付し、下記物性値を有する標題化合物(360 mg)を得た。

TLC : Rf 0. 67 (酢酸エチル:n—ヘキサン=1:2)。

- [0207] 実施例59:メチル (5Z)—7—{(1R, 2R, 3R, 5R)—5—クロロ—2—[(1E, 3S, 5S)—3—ヒドロキシ—5—メチル—1—ノネニル]—3—(テトラヒドロ—2H—ピラン—2—イルオキシ)シクロペンチル}—5—ヘプテノエート(化合物59)

化合物20の代わりに化合物58を用いて、実施例21の反応Aと同様の反応に付し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0. 38 (酢酸エチル:n—ヘキサン=1:2)。

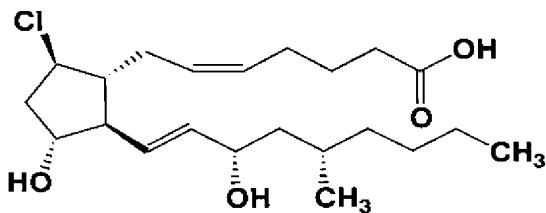
- [0208] 実施例60:メチル (5Z)—7—{(1R, 2R, 3R, 5R)—5—クロロ—3—ヒドロキシ—2—[(1E, 3S, 5S)—3—ヒドロキシ—5—メチル—1—ノネニル]シクロペンチル}—5—ヘプテノエート(化合物60)

化合物59(223 mg)及びp—トルエンスルホン酸 一水和物(24 mg)のメタノール(3 mL)溶液を、室温で30分攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n—ヘキサン=1:4→1:2→1:1→2:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(173 mg)を得た。

TLC : Rf 0. 57 (酢酸エチル)。

- [0209] 実施例61:(5Z)—7—{(1R, 2R, 3R, 5R)—5—クロロ—3—ヒドロキシ—2—[(1E, 3S, 5S)—3—ヒドロキシ—5—メチル—1—ノネン—1—イル]シクロペンチル}—5—ヘプテン酸(化合物61)

[化52]



化合物7の代わりに化合物60を用いて、実施例8と同様の反応に付し、下記物性値を有する標題化合物(78.6 mg)を得た。

TLC : Rf 0.47 (メタノール:酢酸エチル=1:10)；

NMR (CDCl_3) : δ 0.89 (m, 6 H) 1.42 (m, 11 H) 2.16 (m, 10 H) 4.13 (m, 3 H) 5.52 (m, 4 H)。

[0210] 実施例62:メチル 2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルホニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物62)
メチル 2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物8-1のメチルエステル体)(78.0 mg)のメタノール(1.0 mL)溶液に、タンゲステン(VI)酸ナトリウム二水和物(14.0 mg)及び30%過酸化水素水(0.19 mL)を0°Cで加え、1時間攪拌後、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(70.4 mg)を得た。

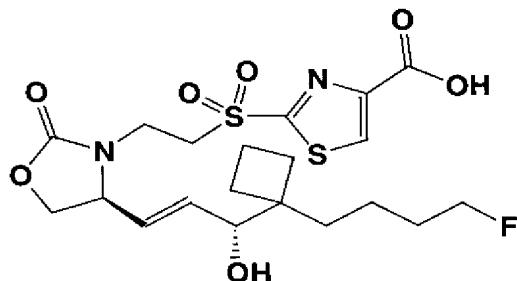
TLC : Rf 0.32 (ヘキサン:酢酸エチル=1:4)；

NMR (CDCl_3) : δ 1.32 – 2.08 (m, 12 H) 3.62 – 3.92 (m, 4 H) 3.95 – 4.05 (m, 4 H) 4.15 – 4.27 (m, 1 H) 4.39 (m, 1 H) 4.45 – 4.63 (m, 3 H) 5.64 – 5.78 (m, 1 H) 6.03 (dd, $J=15.37, 5.49$ Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H)。

[0211] 実施例63:2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチ

ル]スルホニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物63)

[化53]



化合物7の代わりに化合物62を用いて、実施例8と同様の反応に付し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 1.31 – 2.07 (m, 12 H) 3.41 (s, 2 H) 3.60 – 4.11 (m, 5 H) 4.22 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H) 4.32 – 4.62 (m, 4 H) 5.72 (dd, $J=14.91, 8.69$ Hz, 1 H) 6.03 (dd, $J=14.91, 5.31$ Hz, 1 H) 8.59 (s, 1 H)。

[0212] 実施例63(1):2-[$(2\{(1R, 2R)-2-[$(1E)-5-$ シクロヘキシリ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペンテニル]-5-オキソシクロペンチル}エチル)スルホニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物63-1)$

メチル 2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサズリジン-3-イル)エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物8-1のメチルエステル体)の代わりに化合物52を用いて、実施例62→実施例8と同様の反応に付し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

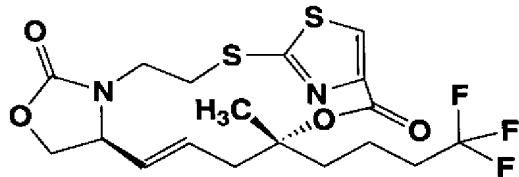
TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.86 – 1.88 (m, 18 H) 1.94 – 2.52 (m, 8 H) 3.25 (s, 2 H) 3.52 – 3.91 (m, 2 H) 5.54 (dd, $J=15.64, 8.87$ Hz, 1 H) 5.66 – 5.82 (m, 1 H) 8.59 (s, 1 H)。

[0213] 実施例64

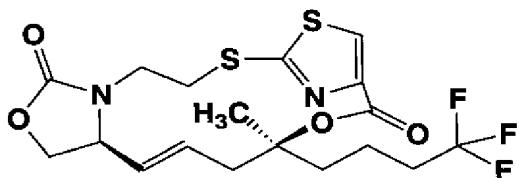
低極性体:(9S, 13R)-13-メチル-13-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-7, 14-ジオキサ-2, 18-ジチア-5, 19-ジアザトリシクロ[14. 2. 1. 0^{5, 9}]ノナデカ-1(19), 10, 16-トリエン-6, 15-ジオン(化合物64-1)

[化54]



高極性体:(9S, 13S)-13-メチル-13-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-7, 14-ジオキサ-2, 18-ジチア-5, 19-ジアザトリシクロ[14. 2. 1. 0^{5, 9}]ノナデカ-1(19), 10, 16-トリエン-6, 15-ジオン(化合物64-2)

[化55]



化合物45-4(208 mg)の無水テトラヒドロフラン(5.0 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.08 mL)、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロライド(0.08 mL)を0°Cで加え、1時間攪拌後、室温で30分間攪拌した。反応溶液に無水トルエン(45.0 mL)を加え、ろ過した。得られたろ液を4-(ジメチルアミノ)ピリジン(272 mg)の無水トルエン(45.0 ml)溶液に加熱還流下で加え、室温まで放冷した。反応溶液を1N塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシアFL60D 75 cc, ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(低極性体:83.9 mg、高極性体:75.0 mg)を得た。

低極性体:

TLC : Rf 0.57 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.51 – 1.72 (m, 2 H) 1.74 (s, 3 H) 1.80 – 2.28 (m, 3 H) 2.32 – 2.62 (m, 3 H) 3.23 – 3.49 (m, 3 H)

m, 2 H) 3.58 – 3.83 (m, 2 H) 3.84 – 3.98 (m, 1 H) 4.29 – 4.52 (m, 2 H) 5.57 (dd, J=15.09, 8.51 Hz, 1 H) 5.80 – 5.99 (m, 1 H) 7.97 (s, 1 H)。

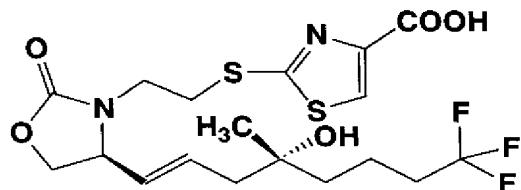
高極性体:

TLC : Rf 0.49 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.45 – 1.85 (m, 5 H) 1.90 – 2.23 (m, 4 H) 2.31 – 2.51 (m, 1 H) 2.73 (dd, J=13.81, 11.44 Hz, 1 H) 3.26 – 3.47 (m, 2 H) 3.61 – 3.79 (m, 2 H) 3.85 – 3.98 (m, 1 H) 4.27 – 4.49 (m, 2 H) 5.55 (dd, J=14.18, 8.14 Hz, 1 H) 5.89 – 6.05 (m, 1 H) 7.95 (s, 1 H)。

[0214] 実施例65(1):2-[$(2\{(4S)-2\text{-オキソ}-4[(1E, 4R)-8, 8, 8\text{-トリフルオロ}-4\text{-ヒドロキシ}-4\text{-メチル}-1\text{-オクテニル}]-1, 3\text{-オキサゾリジン}-3\text{-イル}\})\text{エチル}$]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物65-1)

[化56]



化合物7の代わりに化合物64-1(低極性体)を用いて、メタノールの代わりにメタノール及びテトラヒドロフランの混合溶媒を用いて、実施例8と同様の操作に付し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

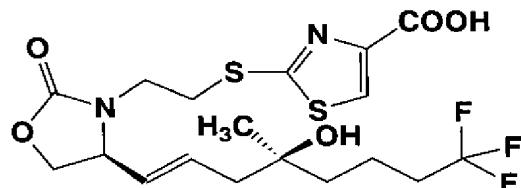
TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 1.19 (s, 3 H) 1.42 – 1.77 (m, 4 H) 1.96 – 2.22 (m, 2 H) 2.29 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 3.31 – 3.81 (m, 6 H) 3.91 – 4.03 (m, 1 H) 4.32 – 4.52 (m, 2 H) 5.43 (dd, J=15.73, 8.05 Hz, 1 H) 5.91 – 6.08 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

[0215] 実施例65(2):2-[$(2\{(4S)-2\text{-オキソ}-4[(1E, 4S)-8, 8, 8\text{-トリフルオロ}-4\text{-ヒドロキシ}-4\text{-メチル}-1\text{-オクテニル}]-1, 3\text{-オキサゾリジン}-3\text{-イル}\})\text{エチル}$]スル

—ヒドロキシ—4—メチル—1—オクテニル]—1, 3—オキサゾリジン—3—イル}エチル)スル
ファニル]—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸(化合物65—2)

[化57]



化合物7の代わりに化合物64—2(高極性体)を用いて、メタノールの代わりにメタノ
ール及びテトラヒドロフランの混合溶媒を用いて、実施例8と同様の操作に付し、下記
物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0. 46 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=15:1:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 1. 19 (s, 3 H) 1. 43 — 1. 76 (m, 4 H) 1.
94 — 2. 13 (m, 2 H) 2. 17 — 2. 42 (m, 2 H) 3. 32 — 3. 81 (m, 6 H) 3. 90 — 4. 04 (m, 1 H) 4. 28 — 4. 53 (m, 2 H) 5. 43 (dd, $J=15. 19, 8. 60$ Hz, 1 H) 5. 92 — 6. 10 (m, 1 H) 8. 11 (s, 1 H)。

[0216] 実施例66:メチル [(2R)—2—({[tert—ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)—5
—オキソ—1—ピロリジニル]アセテート(化合物66)

(5R)—5—({[tert—ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)—2—ピロリジノン(11.
2 g)のテトラヒドロフラン(97 mL)溶液に、0°Cでカリウム tert—ブトキシド(6. 27
g)及びブロモ酢酸メチル(8. 11 g)を加え、2時間攪拌した。反応溶液に、水、酢酸
エチル及びヘキサンを加えて分液した。水層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機
層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、下記物性
値を有する標題化合物(14. 3 g)を得た。

TLC : Rf 0. 38 (n—ヘキサン:酢酸エチル=3:2) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0. 04 (s, 6 H) 0. 87 (s, 9 H) 1. 64 — 1. 79 (m, 1 H) 2. 07 — 2. 25 (m, 1 H) 2. 32 — 2. 54 (m, 2 H)
3. 54 — 3. 77 (m, 2 H) 3. 72 (s, 3 H) 3. 78 — 3. 90 (m, 1

H) 3. 95 (d, J=17. 66 Hz, 1 H) 4. 46 (d, J=17. 66 Hz, 1 H)

。

[0217] 実施例67:2-[*(2R)-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-オキソ-1-ピロリジニル]アセトアミド(化合物67)*

化合物66(13. 7 g)のメタノール(91 mL)溶液に、室温にて28%アンモニア水(91 mL)を加え、一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、飽和食塩水及び酢酸エチルを加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=1:0→97:3→95:5→90:10)にて精製し、下記物性値を有する標題化合物(10. 1 g)を得た。

TLC : Rf 0. 32 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3) : δ 0. 06 (s, 3 H) 0. 08 (s, 3 H) 0. 88 (s, 9 H) 1. 89 – 2. 02 (m, 1 H) 2. 11 – 2. 26 (m, 1 H) 2. 30 – 2. 44 (m, 1 H) 2. 46 – 2. 62 (m, 1 H) 3. 62 (dd, J=10. 98, 3. 11 Hz, 1 H) 3. 69 – 3. 77 (m, 1 H) 3. 83 (dd, J=10. 98, 2. 74 Hz, 1 H) 3. 85 (d, J=16. 37 Hz, 1 H) 4. 06 (d, J=16. 37 Hz, 1 H) 5. 35 (s, 1 H) 6. 55 (s, 1 H)。

[0218] 実施例68:2-[*(2R)-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-オキソ-1-ピロリジニル]エタンチオアミド(化合物68)*

化合物67(9. 50 g)の塩化メチレン(133 mL)溶液に、0°Cにてローソン試薬(6. 71 g)を加え、3時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=60:40:0→33:67:0→0:90:10)にて精製し、下記物性値を有する標題化合物(5. 30 g)を得た。

TLC : Rf 0. 51 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3);

NMR (CDCl_3) : δ 0. 07 (s, 3 H) 0. 08 (s, 3 H) 0. 88 (s, 9

H) 1.92 – 2.06 (m, 1 H) 2.11 – 2.28 (m, 1 H) 2.36 (d dd, J=17.06, 10.20, 4.30 Hz, 1 H) 2.56 (ddd, J=17.06, 9.83, 8.14 Hz, 1 H) 3.62 (dd, J=11.07, 2.38 Hz, 1 H) 3.70 – 3.78 (m, 1 H) 3.87 (dd, J=11.07, 2.74 Hz, 1 H) 4.17 (d, J=16.17 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=16.17 Hz, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H)。

[0219] 実施例69:エチル 2-{[(2R)-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-オキソ-1-ピロリジニル]メチル}-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート(化合物69)

化合物68(4.50 g)のジメチルホルムアミド(15.0 mL)溶液に、0°Cにてプロモピルビン酸エチル(2.33 mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に0°Cにてイミダゾール(4.08 g)及びtert-ブチルジメチルシリルクロライド(4.52 g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル及び水を加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n—ヘキサン:酢酸エチル=3:2→2:3)にて精製し、下記物性値を有する標題化合物(4.75 g)を得た。

TLC : Rf 0.59 (n—ヘキサン:酢酸エチル=1:3) ;

NMR (CDCl_3) : δ -0.03 (s, 3 H) -0.00 (s, 3 H) 0.83 (s, 9 H) 1.40 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.88 – 2.02 (m, 1 H) 2.07 – 2.22 (m, 1 H) 2.30 – 2.44 (m, 1 H) 2.47 – 2.63 (m, 1 H) 3.57 (dd, J=10.79, 3.11 Hz, 1 H) 3.68 – 3.77 (m, 1 H) 3.80 (dd, J=10.79, 3.29 Hz, 1 H) 4.42 (q, J=7.14 Hz, 2 H) 4.66 (d, J=15.92 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=15.92 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H)。

[0220] 実施例70:(5R)-5-{[{tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル}-1-{[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}-2-ピロリジン(化合物70)
化合物69(1.00 g)のメタノール(10.0 mL)溶液に、室温にて水素化ホウ素ナ

トリウム(589 mg)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応溶液を氷冷下で、飽和塩化アンモニウム水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、下記物性値を有する標題化合物(940 mg)を得た。

TLC : Rf 0.30 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3)；

NMR (CDCl_3) : δ 0.01 (s, 3 H) 0.03 (s, 3 H) 0.86 (s, 9 H) 1.86 – 2.00 (m, 1 H) 2.05 – 2.20 (m, 1 H) 2.30 – 2.44 (m, 1 H) 2.46 – 2.62 (m, 1 H) 3.61 (dd, $J=10.43, 3.48$ Hz, 1 H) 3.70 – 3.84 (m, 2 H) 4.50 (d, $J=15.83$ Hz, 1 H) 4.74 (s, 2 H) 5.11 (d, $J=15.83$ Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H)。

[0221] 実施例71:2-{[(2R)-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-オキソ-1-ピロリジニル]メチル}-1,3-チアゾール-4-カルボアルデヒド(化合物71) 化合物70(940 mg)を酢酸エチル(5.0 mL)及びジメチルスルホキシド(5.0 mL)に溶解し、トリエチルアミン(1.53 mL)を加えた。混合溶液に、室温にて三酸化硫黄ピリジン錯体(1.59 g)のジメチルスルホキシド(5.0 mL)溶液を加えて35分間攪拌した。反応溶液に冰水を加えた後、酢酸エチルを加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を、飽和硫酸水素カリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、下記物性値を有する標題化合物(880 mg)を得た。

TLC : Rf 0.64 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3)；

NMR (CDCl_3) : δ -0.01 (s, 3 H) 0.01 (s, 3 H) 0.84 (s, 9 H) 1.85 – 2.00 (m, 1 H) 2.06 – 2.21 (m, 1 H) 2.30 – 2.45 (m, 1 H) 2.46 – 2.63 (m, 1 H) 3.61 (dd, $J=10.43, 3.48$ Hz, 1 H) 3.72 – 3.86 (m, 2 H) 4.67 (d, $J=15.92$ Hz, 1 H) 5.06 (d, $J=15.92$ Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 9.99 (s, 1 H)。

[0222] 実施例72:(2E)-3-(2-{[(2R)-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メ

チル)-5-オキソ-1-ピロリジニル]メチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)アクリル酸(化合物72)

化合物71(880 mg)のピリジン(12.5 mL)溶液に、室温にてマロン酸(468 mg)及びピペリジン(148 μ L)を加えて110°Cにて15分間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチル及び0.3 M塩酸を加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を、0.3 M塩酸及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、下記物性値を有する標題化合物(990 mg)を得た。

TLC : Rf 0.20 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.01 (s, 3 H) 0.02 (s, 3 H) 0.86 (s, 9 H) 1.84 – 2.00 (m, 1 H) 2.07 – 2.23 (m, 1 H) 2.31 – 2.46 (m, 1 H) 2.47 – 2.62 (m, 1 H) 3.58 – 3.68 (m, 1 H) 3.73 – 3.87 (m, 2 H) 4.60 (d, $J=15.92$ Hz, 1 H) 5.08 (d, $J=15.92$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=15.55$ Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.64 (d, $J=15.55$ Hz, 1 H)。

[0223] 実施例73:ブチル (2E)-3-(2-{[(2R)-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-オキソ-1-ピロリジニル]メチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-プロペノエート(化合物73)

化合物72(980 mg)のジメチルホルムアミド(3.00 mL)溶液に、室温にてヨウ化n-ブチル(570 μ L)、0°Cにて炭酸カリウム(691 mg)を加えて、室温にて一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=78:22→50:50)にて精製して、下記物性値を有する標題化合物(960 mg)を得た。

TLC : Rf 0.60 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.01 (s, 3 H) 0.02 (s, 3 H) 0.86 (s, 9 H) 0.96 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.36 – 1.52 (m, 2 H) 1.62 – 1.76 (m, 2 H) 1.84 – 1.99 (m, 1 H) 2.04 – 2.22 (m, 1 H) 2.29 – 2.44 (m, 1 H) 2.46 – 2.62 (m, 1 H) 3.58

— 3. 67 (m, 1 H) 3. 72 — 3. 86 (m, 2 H) 4. 21 (t, J=6. 59 Hz, 2 H) 4. 57 (dd, J=15. 92, 0. 73 Hz, 1 H) 5. 07 (d, J=15. 92 Hz, 1 H) 6. 71 (dd, J=15. 50, 0. 55 Hz, 1 H) 7. 36 (s, 1 H) 7. 55 (dd, J=15. 50, 0. 46 Hz, 1 H)。

[0224] 実施例74:ブチル (2E)-3-(2-{[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-1-ピロリジニル]メチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-プロペノエート(化合物74)
化合物73(952 mg)のn-ブタノール(4. 40 mL)溶液に、室温にて2N塩酸(2. 20 mL)を加えて、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、トルエンで共沸後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、下記物性値を有する標題化合物(710 mg)を得た。

TLC : Rf 0. 35 (酢酸エチル)；

NMR (CDCl_3) : δ 0. 95 (t, J=7. 41 Hz, 3 H) 1. 34 — 1. 51 (m, 2 H) 1. 63 — 1. 74 (m, 2 H) 1. 92 — 2. 09 (m, 1 H) 2. 09 — 2. 27 (m, 1 H) 2. 30 — 2. 45 (m, 1 H) 2. 46 — 2. 63 (m, 1 H) 3. 53 — 3. 66 (m, 1 H) 3. 74 — 3. 96 (m, 2 H) 4. 19 (t, J=6. 68 Hz, 2 H) 4. 43 (d, J=15. 92 Hz, 1 H) 4. 99 (d d, J=8. 42, 5. 85 Hz, 1 H) 5. 06 (d, J=15. 92 Hz, 1 H) 6. 59 (dd, J=15. 69, 0. 46 Hz, 1 H) 7. 40 (t, J=0. 46 Hz, 1 H) 7. 55 (dd, J=15. 69, 0. 37 Hz, 1 H)。

[0225] 実施例75:ブチル 3-(2-{[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-1-ピロリジニル]メチル}-1, 3-チアゾール-4-イル)プロパノエート(化合物75)
化合物74(350 mg)のテトラヒドロフラン(4. 0 mL)及びn-ブタノール(1. 30 mL)溶液に、室温にて塩化ニッケル六水和物(246 mg)、0°Cにて水素化ホウ素ナトリウム(156 mg)を加え、1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、セライト(商品名)でろ過した。得られたろ液を飽和塩化アンモニウム水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=1:0→19:1)にて精製し、下記物性値を有

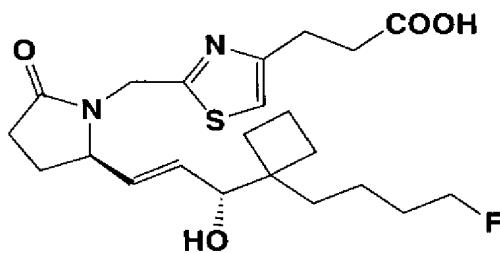
する標題化合物(244 mg)を得た。

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル:メタノール=19:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.92 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.27 – 1.43 (m, 2 H) 1.52 – 1.65 (m, 2 H) 1.92 – 2.07 (m, 1 H) 2.08 – 2.23 (m, 1 H) 2.36 (ddd, $J=17.02$, 10.25, 6.59 Hz, 1 H) 2.53 (ddd, $J=16.92$, 10.34, 6.22 Hz, 1 H) 2.69 (t, $J=7.50$ Hz, 2 H) 3.05 (t, $J=7.50$ Hz, 2 H) 3.54 (ddd, $J=12.72$, 8.60, 3.93 Hz, 1 H) 3.71 – 3.79 (m, 1 H) 3.84 (ddd, $J=12.62$, 5.76, 2.29 Hz, 1 H) 4.07 (t, $J=6.68$ Hz, 2 H) 4.32 (d, $J=15.92$ Hz, 1 H) 5.07 (d, $J=15.92$ Hz, 1 H) 5.56 (dd, $J=8.60$, 5.67 Hz, 1 H) 6.92 (t, $J=0.91$ Hz, 1 H)。

[0226] 実施例76:3-{2-[((2R)-2-{(1E,3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-5-オキソ-1-ピロリジニル)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}プロパン酸(化合物76)

[化58]



化合物4の代わりに、化合物75を用いて、ジメチル(3,3-ジメチル-2-オキソヘプチル)ホスホネートの代わりにジメチル{2-[1-(4-フルオロブチル)シクロブチル]-2-オキソエチル}ホスホネートを用いて、実施例5→実施例6→実施例7→実施例8と同様の操作に付し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=18:1:1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 1.31 – 2.04 (m, 13 H), 2.21 – 2.60 (m, 3 H), 2.75 (t, $J=6.77$ Hz, 2 H), 3.05 (t, $J=6.77$ Hz,

2 H), 4.06 – 4.23 (m, 2 H), 4.39 (dt, J=47.30, 5.99 Hz, 2 H), 4.39 (d, J=15.83 Hz, 1 H), 4.92 (d, J=15.83 Hz, 1 H), 5.60 (ddd, J=15.37, 8.55, 1.10 Hz, 1 H), 5.80 (dd, J=15.37, 5.85 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H)。

[0227] [生物学的実施例]

プロスタグラジン様化合物が、馬尾神経組織血流改善作用を有すること、血圧降下作用が少ないことは、例えば、以下の実験によって証明された。

全体の操作は、基本的な生物学的手法に基づき、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上及び／又は測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

(i) 馬尾血流測定及び血圧測定

実験：ラットにウレタン1.5g/kgを腹腔内投与して麻酔し、仰臥位にて左頸動脈（血圧及び心拍数測定用）にカテーテルを留置した。ついで、ラットを腹位に反転させ、腰部を正中に沿って切開し、第5腰椎に椎弓切除術を施して脊髄（馬尾）を露出させた。馬尾血流量は、非接触用プローブ(ST-N型, OMEGA WAVE Inc.)を介してレーザードップラー血流計(OMEGAFLD FLO-NI及びADVANCE LASER FLOWMETER ALF21N, OMEGA WAVE Inc.)で測定し、LINEARCORDER(グラフテック)にて記録した。全身血圧及び心拍数は、左頸動脈より圧トランスデューサーを介して圧力測定用アンプ(GOULD)で測定し、LINEARCORDER(グラフテック)にて記録した。血圧、心拍数及び血流量の各パラメータが安定しているのを確認した後、被験物質は尾静脈内に留置した翼付針を介して、30分間静脈内持続投与した。投与終了後30分まで観察し、馬尾血流増加率を算出した。

[数1]

$$\text{馬尾血流増加率 (\%)} = \frac{B-A}{A} \times 100$$

A : 被験物質投与前の馬尾血流量

B : 被験物質投与後の馬尾血流量

その結果、本発明化合物は、血压降下作用が弱くかつ馬尾血流を増加させた。例えば、化合物8-1は、馬尾血流を35%増加させたのに対し、血压は6mmHgしか低下しなかった。また、化合物53は馬尾血流量を31%増加させたのに対し、10mmHg以下の降圧しか見られなかった。

[0228] [製剤例]

製剤例1

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に0.5mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

[表1]

・ 化合物 8 - 1	5 . 0 g
・ カルボキシメチルセルロース カルシウム	2 0 g
・ ステアリン酸マグネシウム	1 0 g
・ 微結晶セルロース	9 2 0 g

[0229] 製剤例2

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1mLずつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1バイアル中0.2mgの活性成分を含有するバイアル1万本を得た。

[表2]

・ 化合物 8 - 1	2 . 0 g
・ マンニット	5 0 0 g
・ 蒸留水	1 0 L

産業上の利用可能性

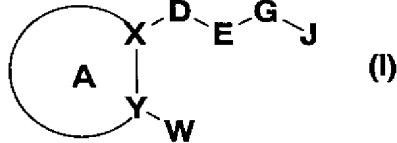
[0230] 血圧降下作用が弱く、かつ馬尾神経組織血流改善作用を有するプロスタグラジ

ン様化合物は、腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、又は性機能不全等の治療に有用であり、全身循環における副作用を回避できる。したがって、血圧降下作用が弱いプロstagランジン様化合物は医薬として有用である。

請求の範囲

- [1] 血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物(ただし、リマプロストを除く。)を含有してなる馬尾神経組織血流増加剤。
- [2] プロスタグランジン様化合物がEP2及び／又はEP3アゴニストである請求の範囲第1項記載の剤。
- [3] 腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、及び性機能不全から選択される1種以上を改善する請求の範囲第1項記載の剤。
- [4] プロスタグランジン様化合物が、一般式(I)

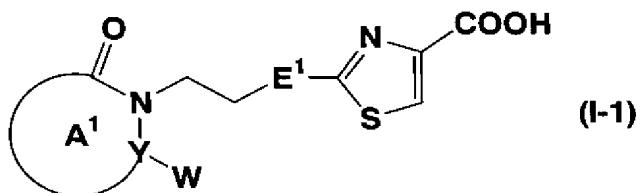
[化1]



(式中、環Aは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換基を有していてもよい5又は6員環状基を表し、X及びYはそれぞれ独立して窒素原子又は炭素原子を表し、Dは置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、Eは結合手、酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を表し、Gは結合手、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を表し、Jは保護されていてもよい酸性基を表し、Wは置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド、その溶媒和物又はそのプロドラッグ、又はそのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲第1項記載の剤。

- [5] 一般式(I)で示される化合物が、一般式(I-1)

[化2]

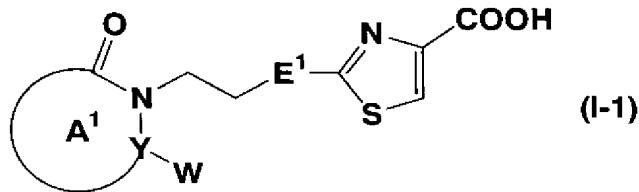


(式中、環A¹は置換基を有していてもよい5又は6員单環式含窒素複素環を表し、前

記環A¹はさらに窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を含んでいてもよく、E¹は酸化されていてもよい硫黄原子を表し、Yは窒素原子又は炭素原子を、Wは置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。)で示される化合物である請求の範囲第4項記載の剤。

- [6] 血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物(ただし、リマプロストを除く。)と、プロスタグランジン類、プロスタグランジン誘導体、非ステロイド系抗炎症薬、ビタミン剤、筋弛緩薬、抗うつ薬、一酸化窒素合成酵素阻害薬、アルドース還元酵素阻害薬、ポリADP-リボースポリメラーゼ阻害薬、興奮性アミノ酸受容体拮抗薬、ラジカルスカベンジャー、アストロサイト機能改善薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬及び免疫抑制薬から選択される一種以上とを組み合わせてなる医薬。
- [7] 血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物(ただし、リマプロストを除く。)の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、馬尾神経組織血流を増加させる方法。
- [8] 馬尾神経組織血流増加剤を製造するための、血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物(ただし、リマプロストを除く。)の使用。
- [9] 一般式(I-1)

[化3]



(式中、環A¹は置換基を有していてもよい5又は6員单環式含窒素複素環を表し、前記環A¹はさらに窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を含んでいてもよく、E¹は酸化されていてもよい硫黄原子を表し、Yは窒素原子又は炭素原子を、Wは置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド、その溶媒和物又はそのプロドラッグ、又はシクロデキストリン包接化合物。

- [10] 2-{[2-((4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロロブチル)シクロロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルフ

アニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-1)、2-[(2-{ (4S)-4-[(1E, 3R)-8-フルオロ-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物8-6)、2-{ [2-((4S)-4-{ (1E, 3R)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メトキシプロピル)シクロブチル]-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-2)、2-{ [2-((4S)-4-{ (1E, 3R)-3-[1-(2-シクロヘキシルエチル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物32-14)、2-{ [2-((4S, 5S)-4-{ (1E)-3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メトキシプロピル)シクロブチル]-1-プロペニル}-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル}-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物34-6)、及び2-[(2-{ (4S, 5S)-4-[(1E)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ノネニル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物45)から選択される請求の範囲第9項記載の化合物。

- [11] (2E)-7-{ (1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}-2-ヘプテン酸(化合物24)、(2E)-7-{ (1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ウンデセニル]-5-オキソシクロペンチル}-2-ヘプテン酸(化合物25)、(2E)-7-{ (1R, 2S)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソ-3-シクロペンテノ-1-イル}-2-ヘプテン酸(化合物26)、2-[(2-{ (1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}エチル]スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物30)、2-[(2-{ (1R, 2R)-2-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-5-オキソシクロペンチル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物30-1)、7-{ (1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}-6-オキソヘプタン酸(化合物31)、2-[(2-{ (1R, 2R)-2-[(1E)-5-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペンテニル]-5-

オキソシクロペンチル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(化合物53)又は3-{2-[((2R)-2-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロプロピル)シクロプロチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-5-オキソ-1-ピロリジニル)メチル]-1, 3-チアゾール-4-イル}プロパン酸(化合物76)、その塩、そのN-オキシド、その溶媒和物又はそのプロドラッグ、又はシクロデキストリン包接化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017961

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/5575, 31/427, 31/559, 31/429, A61P9/00, 13/10, 15/10, 25/00, 29/00, 43/00, C07D277/56, 515/18, 417/12, C07C405/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/5575, 31/427, 31/559, 31/429, A61P9/00, 13/10, 15/10, 25/00, 29/00, 43/00, C07D277/56, 515/18, 417/12, C07C405/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 11-130678 A (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 May, 1999 (18.05.99), Page 3 (Family: none)	1-3, 8 1-6
X Y	LIU, Y., "Rat Umar Shinkei Appaku Hoko Shogai Model Deno Beraprost Natrium to Limaprostal fadex Tono Hikaku", Basic Pharmacology & Therapeutics, (2002), Vol.30, No.10, pages 875 to 880	1-3, 8 1-6
A	KIRIYAMA, M., "Ligand binding specificities of the eight types and subtypes of the mouse prostanoid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells.", Br.J.Pharmacol., (1997), Vol.122, No.2, pages 217 to 224	2

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 January, 2005 (17.01.05)

Date of mailing of the international search report
01 February, 2005 (01.02.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017961

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 03/009872 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 06 February, 2003 (06.02.03), Pages 272, 371, 387, 390 to 392, 401 to 403, 405 to 409 & EP 1417975 A1 & BR 2002011364 A	9 1-6, 8
X Y	WO 03/074483 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 September, 2003 (12.09.03), Pages 47, 67, 87, 107 & EP 1481976 A1	9, 10 1-6, 8
X Y	EP 156611 A2 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 October, 1985 (02.10.85), Page 34 & JP 60-197667 A & DK 8501220 A & HU 200173 B & US 4622410 A & CA 1250285 A1	11 1-6, 8
X Y	KUWADA, H., "Effects of prostaglandin derivatives on changes of gastric mucosal protein contents in ethanol-induced ulcer", Cyto-protection & Biology, (1985), Vol.3, pages 217 to 225	11 1-6, 8
X	Kiyohiro TSUTSUI, "Procylin Naifuku Toyo ga Soko Shita Livedo Kekkan'en no 1 Rei", The Journal of Medicine, (1994), Vol.32, No.3, pages 611 to 613	6
P, X	WO 2004/065365 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 05 August, 2004 (05.08.04)	1-6, 8-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017961

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 7

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 7 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet (observations where unity of invention is lacking).

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/017961

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)
<Observations where unity of invention is lacking>

Claims 1 to 5 and 8 relate to a blood flow promoter for cauda equina tissues comprising a prostaglandin-like compound having a weak hypotensive effect (excluding limaprost).

Claim 6 relates to a drug comprising a prostaglandin-like compound having a weak hypotensive effect (excluding limaprost) combined with another chemical.

The matter common to claims 1 to 5 and 8 and claim 6 resides in being a drug comprising a prostaglandin-like compound having a weak hypotensive effect (excluding limaprost). However, it is not novel without a need for citing documents and, therefore, this common matter cannot be considered as a special technical feature.

Claims 4 and 5 relate to a blood flow promoter for cauda equina tissues comprising a compound represented by the general formula (I) as the active ingredient, while the inventions according claims 9 to 11 relate to compounds represented by the general formula (I). However, a compound having the fundamental skeleton of these compounds is publicly known as reported by document (WO 03/009872 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 06 February, 2003 (06.02.03)), etc. Thus, it cannot be concluded that claims 4 and 5, claim 9, claim 10 and claim 11 have a novel fundamental skeleton in chemical structures in common.

Since there is no matter being common to all claims and seemingly being a special technical feature, the present application has five groups of inventions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017961

<Subject of search>

Claims 1 to 3 and 8 relate to a blood flow promoter for cauda equina tissues comprising a compound defined by a desired property "a prostaglandin-like compound having a weak hypotensive effect (excluding limaprost)" or "an EP2 and/or EP3 agonist".

Although the compound as set forth in claims 1 to 3 and 8 involves any compounds having such properties, only small part of the claimed compounds are specifically disclosed in the description. Thus, it is recognized that these claims are not supported by the disclosure in the description.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of the compound having the property as "a prostaglandin-like compound having a weak hypotensive effect (excluding limaprost)" or "an EP2 and/or EP3 agonist" cannot be specified. Thus, claims 1 to 3 and 8 do not comply with the requirement of clearness too.

The active ingredient of the medicinal composition according to the invention as set forth in claim 4 involves various compounds over a wide range and it is highly difficult to completely examine each of them. On the other hand, only small part of the active ingredients of the medicinal composition according to the invention as set forth in claim 4 are disclosed in the description in the meaning within Patent Cooperation Treaty Article 5.

Claim 6 relates to a medicine comprising "a prostaglandin-like compound having a weak hypotensive effect (excluding limaprost)" combined with another drug. However, no specific combination is disclosed in the description and, therefore, it appears that claim 6 is not supported by the disclosure in the description.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of "a prostaglandin-like compound having a weak hypotensive effect (excluding limaprost)" cannot be specified. Thus, claim 6 does not comply with the requirement of clearness too.

Such being the case, claims 1 to 4, 6 and 8 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

The inventions according to claims 5 and 9 to 11 relate to compounds represented by the general formula (I), medicines comprising the same as the active ingredient, and so on. However, a compound having the fundamental skeleton of these compounds is publicly known as reported by document (WO 03/009872 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 06 February, 2003 (06.02.03)), etc. Thus, it cannot be concluded that the compounds according to the present invention have a novel fundamental skeleton in chemical structures in common. Such being the case, it is impossible to clearly understand a single invention based on the above claims declaring these compounds.

Although attempts were made to search prior art documents by reference to the contents of the description of the present case, a large number of compounds corresponding to the invention compounds were found out in the course of the search. Moreover, the claims have expressions "may be substituted", "a prodrug", etc. whereby the extent of the structures of compounds falling within the scope are made unclear. Thus, it is impossible in practice to search in detail and present all documents reporting these compounds.

(continued to the next sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017961

The invention according to claim 5 is an invention of medicinal use and so on. However, the compounds presented as compounds 8-1 and compound 53 are exclusively supported by the description and disclosed therein.

Thus, claims 5 and 9 to 11 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

Such being the case, the search was made based on the compounds specifically presented in the description within the range of reasonable burden in this international search.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1⁷ A61K31/5575, 31/427, 31/559, 31/429, A61P9/00, 13/10, 15/10, 25/00, 29/00, 43/00, C07D277/56, 515/18, 417/12, C07C405/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1⁷ A61K31/5575, 31/427, 31/559, 31/429, A61P9/00, 13/10, 15/10, 25/00, 29/00, 43/00, C07D277/56, 515/18, 417/12, C07C405/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリーエ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-130678 A (科研製薬株式会社) 1999.05.18 (ファミリーなし) 第3頁	1-3, 8
Y		1-6
X	LIU, Y., "ラット馬尾神経圧迫歩行障害モデルでのベラプロストナトリウム ヒリマプロストアルファデクスとの比較" 薬理と治療, (2002) VOL. 30, NO. 1 0, pp. 875-880	1-3, 8
Y		1-6
A	KIRIYAMA, M., "Ligand binding specificities of the eight types and subtypes of the mouse prostanoid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells." Br. J. Pharmacol., (1997) VOL. 122, NO. 2, pp. 217-224	2

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であつて出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であつて、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であつて、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 01. 2005

国際調査報告の発送日

01. 2. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

安藤 倫世

4P 9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 03/009872 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2003. 02. 06 第272, 37	9
Y	1, 387, 390-392, 401-403, 405-409頁 & EP 1417975 A1 & BR 2002011364 A	1-6, 8
X	WO 03/074483 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2003. 09. 12 第47, 67, 8	9, 10
Y	7, 107頁 & EP 1481976 A1	1-6, 8
X	EP 156611 A2 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1985. 10. 02 第34頁 & JP	11
Y	60-197667 A & DK 8501220 A & HU 200173 B & US 4622410 A & CA 1250285	1-6, 8
A1		
X	Kuwada, H., "Effects of prostaglandin derivatives on changes of gastr	11
Y	ic mucosal protein contents in ethanol-induced ulcer" Cyto-protection	1-6, 8
	& Biology, (1985) Vol. 3, pp. 217-225	
X	筒井清広, "プロサイリン内服投与が奏効したリベドー血管炎の1例" 医学と	6
	薬学, (1994) VOL. 32, NO. 3, pp. 611-613	
P, X	WO 2004/065365 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2004. 08. 05	1-6, 8-11

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲7は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページ〈発明の単一性が欠如しているときの意見〉参照。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。

第 III 欄について

〈発明の単一性が欠如しているときの意見〉

請求の範囲 1－5 及び 8 は、血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物（ただし、リマプロストを除く）を含有してなる馬尾神経組織血流増加剤に関するものである。

請求の範囲 6 は、血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物（ただし、リマプロストを除く）と他の薬剤とを組み合わせてなる医薬に関するものである。

請求の範囲 1－5 及び 8 と請求の範囲 6 とに共通の事項は、血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物（ただし、リマプロストを除く）を含有する医薬であるという点であるが、これは文献を示すまでもなく新規ではないから、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められない。

請求の範囲 4 及び 5 は、一般式（I）で表される化合物を有効成分とする馬尾神経組織血流増加剤に関する発明であり、請求の範囲 9－11 は、一般式（I）で表される化合物に関する発明であるが、同化合物における基本骨格を有する化合物が、文献(WO 03/009872 A1(小野薬品工業株式会社) 2003. 02. 06)等により公知であるから、請求の範囲 4 及び 5 と、請求の範囲 9、請求の範囲 10、請求の範囲 11 はそれぞれ、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえない。

また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は 5 である。

〈調査の範囲について〉

請求の範囲 1－3 及び 8 は、「血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物（ただし、リマプロストを除く）」「E P 2 及び／又は E P 3 アゴニスト」という所望の性質により定義された化合物を含有してなる馬尾神経組織血流増加剤に関するものである。

そして、請求の範囲 1－3 及び 8 における化合物は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、明細書において具体的に開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物（ただし、リマプロストを除く）」「E P 2 及び／又は E P 3 アゴニスト」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲 1－3 及び 8 は、明確性の要件も欠いている。

請求の範囲 4 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 4 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

請求の範囲 6 は、「血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物（ただし、リマプロストを除く）」と他の薬剤を組み合わせてなる医薬に関するものであるが、明細書において具体的に組み合わせが開示されておらず、明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物（ただし、リマプロストを除く）」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲 6 は、明確性の要件も欠いている。

したがって、請求の範囲 1－4、6、8 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

請求の範囲 5 及び 9－11 に係る発明は、一般式（I）で表される化合物又はそれを有効成分とする医薬等の発明であるが、同化合物における基本骨格を有する化合物が、文献(WO 03/009872 A1(小野薬品工業株式会社)2003.02.06)等により公知であるから、本願発明化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえない。してみれば、このような化合物を記載する上記請求の範囲各項からは、一の発明を明確に把握することができない。

一方、本願明細書の記載内容に照らし、先行技術文献調査を試みたが、その調査の一部において、既に、本願発明化合物に該当する化合物が多数発見されており、しかも、請求の範囲には「置換されていてもよい」「プロドラッグ」等の、いかなる構造の化合物までを包含するものであるかを不明確にする記載があり、これらの化合物を記載する文献を全て精査の上、提示することは实际上不可能である。

また、請求の範囲 5 係る発明は、医薬用途等の発明であるが、明細書に裏付けられ、開示されていると認められるのは、化合物 8－1 及び化合物 53 として記載された化合物についてのみである。

したがって、請求の範囲 5 及び 9－11 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

したがって、この国際調査では、明細書に具体的に記載された化合物に基づき、合理的な負担の範囲内で調査を行った。